

A Nova Conformação Setorial da Indústria Farmacêutica Mundial: redesenho nas pesquisas e ingresso de novos atores*

Vanderléia Radaelli

Departamento de Política Científica e Tecnológica – Universidade Estadual de Campinas

Recebido: 13/8/2007 Aprovado: 26/3/2008

RESUMO

O presente artigo trata dos ciclos mais importantes e que delinearão o surgimento do setor farmacêutico e das principais articulações intra-industriais que, por meio de eventos específicos, vislumbraram as oportunidades de expansão e consolidação em termos nacionais, regionais e, por fim, globais. São destacados os principais ciclos evolutivos da indústria farmacêutica. Nelas, fatores econômicos exógenos se misturaram às pretensões das maiores empresas em momentos específicos e que acarretaram avanços científicos mesclados com ganhos comerciais, financeiros e fixação de ativos que se tornariam inerentes a sua própria expansão. Na parte final são apresentadas as conseqüências para a cadeia de valor farmacêutica do último ciclo evolutivo da indústria. Novas instituições e novas formas de pesquisa tiveram sua importância aumentada de modo a permitir o ingresso no sistema setorial de atores impensáveis em ciclos anteriores.

* Este trabalho foi financiado pela FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo –, à qual a autora agradece, bem como aos pareceristas anônimos da *RBI* pelas valiosas contribuições ao trabalho.

PALAVRAS-CHAVE | Indústria Farmacêutica; Pesquisa e Desenvolvimento baseado em Ciência; Novas Empresas de Biotecnologia

CÓDIGOS JEL | L16; L25; L65

ABSTRACT

This paper presents the most important cycles related to the pharmaceutical sector's emergence, pointing out the main intra-industry links that, by letting firms benefit from the expansion opportunities, contributed to the consolidation of the sector in national, regional, and global terms. The main pharmaceutical industry's evolutionary cycles are discussed. For each one, economic factors exogenous to the industry are presented. Those factors, combined with the biggest firms' goals, led to scientific advances. Such advances, along with commercial and financial revenues and asset establishment, were concentrated in the big companies, granting them competitive advantages and innovative leadership in the sector. At the end are presented consequences for the value chain of the last evolutive cycle of pharmaceutical industry. New institutions and new forms of research had increased its importance to allow the entry of actors in the sectoral system, an unthinkable fact in previous cycles.

KEYWORDS | Pharmaceutical Industry; Research and Development Science based; News Biotechnology Firms

JEL-CODES | L16; L25; L65

1. Introdução

O surgimento e o desenvolvimento da indústria farmacêutica em escala global tem sido objeto de análise de diversos estudos e sob diferentes correntes teóricas. Mais do que avaliar o tom dessas análises, o presente artigo destaca os momentos econômicos mais importantes para a conformação da indústria. Momentos que levaram quase a totalidade daquelas que seriam as maiores empresas da indústria a abandonar o foco exclusivo de atuação no mercado doméstico e iniciar uma expansão comercial para muitos países, adaptando-se e, algumas vezes, até determinando as regulações locais.

As empresas farmacêuticas que atualmente lideram o desenvolvimento científico e comercial são corporações centenárias, que durante sua expansão foram influenciadas por ambientes e instituições nacionais, se não em toda sua evolução interna pelo menos na base e nos requerimentos de ligação das pesquisas acadêmicas com as necessidades da indústria. Por essa razão, neste trabalho, a evolução da indústria será dividida em três ciclos principais. Cada um desses ciclos captura e representa a influência de fatores exógenos à indústria em um ambiente de contínua mudança intra-setorial, sobretudo no que se refere às estratégias de aprendizado em regimes sob substituição tecnológica pervasiva. Para este trabalho, a ênfase é colocada nas grandes empresas, as inovativas, que investem pesadamente em P&D, detêm a maior parte das patentes farmacêuticas e desfrutam do poder de mercado durante o vigor das patentes. Para essas empresas, a competição não se assenta no preço, mas no *marketing* e na inovação. Formam um pequeno número de empresas globais que dominam o mercado farmacêutico. As dez maiores respondem por 55% das vendas mundiais. Originam-se principalmente dos Estados Unidos, Alemanha, Suíça e Reino Unido e dominam o mercado para medicamentos com prescrição (o mais lucrativo). Em termos de estrutura de mercado, a maior parte das vendas globais de produtos farmacêuticos ocorre nos países da tríade, Estados Unidos, Japão e Europa, com 88% das vendas globais. Estados Unidos é o principal mercado, respondendo por 45% das vendas de um mercado global de US\$ 643 bilhões. É a partir dos principais elementos influenciadores na organização da indústria e na busca por frações dos valores acima que serão discutidas as próximas seções.

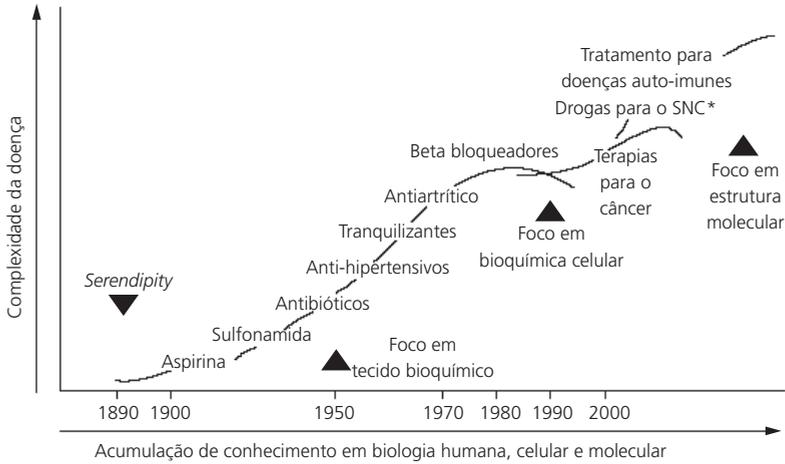
2. Expansão da fronteira do conhecimento científico

A indústria farmacêutica em pouco mais de um século expandiu-se para praticamente todos os mercados nacionais. Com o desenvolvimento da ciência e tecnologia aplicáveis diretamente em suas atividades, experimentou uma série de mudanças, que por sua vez gerou novas oportunidades de inovação. Ao longo do processo de consolidação da indústria, as empresas foram, desde seus estágios iniciais, construindo trajetórias tecnológicas baseadas na distribuição das inovações criadas no desenvolvimento de novos princípios ativos no tempo e no espaço físico, além de assegurarem métodos de pressão e de garantias de apropriação dos esforços despendidos na investigação para novos medicamentos. Mesmo que se considere o fato de que muitas das oportunidades específicas para as empresas inovarem terem sido, em boa medida, influenciadas pelas variações nas características da oferta, da demanda e das instituições regulatórias, a ação individual de muitas empresas a partir de suas experiências científicas passadas permitiu criar oportunidades inovativas que retroalimentaram o dinamismo do setor.

A Figura 1 apresenta a cronologia inovativa da indústria e sua expansão rumo a doenças de maior complexidade tanto no que diz respeito ao entendimento científico como na maior capacidade de atingir grandes contingentes populacionais. Conforme a figura a seguir, no princípio, as atividades de pesquisa baseavam-se inteiramente em métodos *serendipity*¹ que levaram a importantes inovações como a penicilina e o aspartame. Ainda que esse procedimento acidental seja ainda hoje empregado, pode-se dizer que o *serendipity* como procedimento exclusivo de pesquisa farmacêutica se mostra hoje incompatível com os avanços científicos tanto na área molecular quanto nas tecnologias, com destaque para a bioinformática. Isso porque, além de não ser muito seletivo em termos de alvo biológico, esse método requer pelo menos quatro anos para produzir um único composto. Cada vez mais os

1 Que podem ser caracterizados pela expressão: "Atirar no que vê e acertar no que não vê". Todavia, *serendipity* não é o mesmo que *screening* aleatório. O *serendipity* é vital para a ciência, pois na pesquisa farmacêutica, apesar dos avanços tecnológicos, o método ainda é importante e tem possibilitado grandes descobertas acidentais, como é o caso do Sildenafil (Viagra), um dos medicamentos mais famosos da década de 1990, que fora originalmente projetado para o tratamento da angina. Assim, *serendipity* indica um período menos "científico" das atividades de P&D, em que o acaso e a incerteza tinham maior peso.

FIGURA 1
Cronologia inovativa da indústria farmacêutica



*Sistema nervoso central

Fonte: BCG.

espaços e as abordagens de busca são preenchidos pelas modernas tecnologias aplicáveis à estrutura molecular num processo automatizado com análise de compostos industriais em larga escala.

2.1. Estágios iniciais – de 1850 a 1945

Antes da formação do que hoje é chamado de indústria farmacêutica moderna, nos idos das últimas décadas do século XIX, o processo de descoberta de medicamentos era conduzido por famílias de pequenos farmacêuticos.² No período anterior ao mencionado acima – dos estágios iniciais –, a química analítica³ foi a ferramenta utilizada para isolar componentes terapêuticos presentes nas plantas. O sucesso alcançado com esse mecanismo aumentou

2 Nesse período, as responsabilidades entre os farmacêuticos e os médicos eram definidas e o Estado garantia aos farmacêuticos a responsabilidade de produzir e comercializar os produtos prescritos pelos médicos.

3 A qual estuda o conjunto de técnicas, princípios e métodos para a identificação das substâncias ou de misturas de uma dada amostra de material.

QUADRO 1

Evolução do conhecimento na indústria farmacêutica – Primeira fase (1850-1945)

Onda de mudança tecnológica	Drogas baseadas em princípios ativos extraídos de plantas	Escola anglo-saxônica: química fisiológica e extração de produtos naturais Escola alemã: química orgânica sintética Vitaminas, hormônios e insulina
Exemplo de novas classes de drogas ou de áreas de aplicação	Alcalóides, morfina, quinina, aconitina, digitalina, atropina, soros e vacinas	Sedativos, analgésicos e barbitúricos
Lócus da inovação	Laboratórios acadêmicos, pesquisadores independentes (farmacêuticos, químicos, botânicos e naturalistas)	Departamentos acadêmicos e, posteriormente, laboratórios industriais de pesquisa Departamentos acadêmicos e laboratórios industriais (grandes empresas químicas)
Organização do conhecimento em grandes empresas	Preocupadas predominantemente com a produção e comercialização das drogas	Aparecimento de poucas empresas farmacêuticas intensivas em pesquisa baseadas na química orgânica e em tecnologia de corantes
Estratégias de aprendizado	Aquisição de invenções e novas drogas descobertas externamente	Atividades de P&D internas; colaboração com os institutos de pesquisa acadêmica
Mudanças institucionais	Desenvolvimento de uma forte competência na P&D em algumas empresas químicas; aceitação gradual da biogênese das doenças e consolidação da Academia de Pesquisa dos EUA	

Fonte: elaboração própria.

as questões em torno de como disseminar e permitir que mais pessoas obtivessem medicamentos e como proceder para garantir que estes apresentassem padrões homogêneos de cura e de efeitos colaterais.

Algumas empresas como Schering AG, Boehringer Ingelheim e Merck começaram suas atividades nesse formato e estão entre as primeiras “farmácias” que reconheceram a necessidade de se produzir em larga escala e sob padrões uniformes (Lacasa, 2003). O Quadro 1 resume o conhecimento existente e como os agentes envolvidos com a atividade farmacêutica incorporavam novas competências nessa etapa inicial da indústria.

O quadro acima, que retrata a evolução do conhecimento no estágio inicial da indústria farmacêutica, mostra que vigorava duas categorias distintas de pesquisas. A primeira categoria engloba o mundo anglo-saxão,

notadamente Estados Unidos e Reino Unido, cuja pesquisa farmacêutica se baseava na produção de medicamentos via extração e purificação de produtos naturais, derivados de origem humana e de plantas. A outra categoria, a escola alemã, incluía Alemanha e Suíça com suas pesquisas farmacêuticas assentadas na indústria química sintética. Nesse estágio inicial, estar na dianteira da indústria farmacêutica significava ter competências com a química sintética, e foi isso que permitiu à Alemanha dominar a indústria farmacêutica até a Primeira Guerra Mundial, abastecendo 80% do mercado global de produtos farmacêuticos (Malerba & Orsenigo, 2001).

A escola alemã foi beneficiada com a emergência paralela do setor de corantes sintéticos, que, além de atender à demanda da crescente indústria têxtil, gerou um importante produto, o carvão, cujos compostos podiam ser usados como matéria-prima para a produção de desinfetantes, explosivos, plásticos e, mais importante, produtos farmacêuticos (McKelvey & Orsenigo, 2001; Lacasa, 2003).

Desse modo, já em 1877, metade da produção mundial de corantes sintéticos tinha origem na Alemanha. As empresas passaram a se diversificar em direção à produção de medicamentos aplicando as mesmas tecnologias utilizadas nas sínteses químicas. O domínio alemão em medicamentos ocorreu então porque empresas como Ciba, Bayer, Basf, Sandoz e Hoechst acumularam competências técnicas na química orgânica, o que possibilitou angariar vantagens técnicas e comerciais, aumento das capacidades e da sofisticação do conhecimento científico e tecnológico construído com sintéticos, só que agora aplicados também em produtos farmacêuticos. Como resultado, as famílias de farmacêuticos tradicionais foram substituídas por laboratórios. Como as grandes empresas européias desse período eram filiais de firmas alemãs produtoras de anilina sintética e de química fina, ocorreu um acúmulo sistemático de capacitações técnicas que alavancou os esforços para a produção de medicamentos por parte dessas empresas.

Por outro lado, nos EUA a conexão entre a indústria química e a produção de medicamentos era ainda inexistente nesse estágio inicial e as poucas empresas que se moviam para os produtos farmacêuticos permaneciam comprometidas com produtos e processos tradicionais – de origem natural.

Desse modo, até os anos 1930 a indústria farmacêutica ia-se consolidando com suas duas diferentes abordagens de pesquisas, levando à criação de tradições

tecnológicas distintas. Elas são caracterizadas pela concentração de recursos para P&D numa tecnologia particular por grandes períodos de tempo, de modo a introduzir no mercado muitas inovações a partir daquela tecnologia.⁴

Nesse primeiro estágio da indústria farmacêutica, o caráter nacional era superior ao corporativo e as mudanças tecnológicas estavam atreladas mais às grandes diferenças nas respectivas dotações dos fatores dos países. Isso porque, com exceção da Alemanha, a indústria ainda não se caracterizava por apresentar uma estreita relação com a ciência e as empresas nem realizavam pesquisa *in-house* com o único objetivo de descobrir novos medicamentos. As primeiras descobertas eram feitas em laboratórios acadêmicos e em hospitais universitários. A participação das empresas químicas nesse tipo de procedimento de busca de medicamentos limitava-se ao apoio, financiamento ou contratação de alguns professores dedicados ao desenvolvimento de processos produtivos e comercial de seus produtos.⁵ Mas o movimento de mudança organizacional foi iniciado no começo dos anos 1920 nos Estados Unidos e no Reino Unido como resultado da pesquisa e posterior introdução de duas importantes descobertas. A descoberta da penicilina e da primeira sulfonamida (Prontosil).⁶ A forte eficácia dessas drogas, o advento da guerra e o fato do princípio ativo não ser protegido por patente fizeram com que a linha das sulfonamidas se difundisse rapidamente e passasse a ser explorada pelas divisões farmacêuticas das grandes empresas químicas (Achiladellis & Antonakis, 2001). Ainda que a sulfonamida tenha resultado de um projeto

4 Nightingale (2000) utiliza o conceito de trajetórias tecnológicas para descrever os principais eventos da indústria farmacêutica ao conjunto de procedimentos, relativamente padronizados, que são utilizados por especialistas durante determinado período para a solução de problemas reconhecidos por sua natureza semelhante. Com o tempo, as tradições tecnológicas tendem a se esgotar devido à sua incapacidade de resolver problemas mais complexos. Na medida em que avanços científicos são efetivados, os especialistas passam a testar e a aperfeiçoar novos procedimentos de modo que as tradições tecnológicas evoluem, redefinindo inclusive as atividades de P&D.

5 Ainda durante a década de 1870, assistiu-se na Alemanha a institucionalização da ciência na indústria, de modo que houve uma transição dos laboratórios para as atividades de P&D em escala industrial. Assim, empresas alemãs e suíças como Bayer, Hoechst, Ciba e Geigy já realizavam P&D *in-house*, quando desenvolveram competências na química orgânica sintética. De acordo com Lacasa (2003), as empresas buscavam desenvolver estratégias para recrutar trabalhadores com alguma experiência científica, o que indicava o estabelecimento de laboratórios científicos industriais e a aplicação industrial de princípios científicos. No ano de 1877 a Alemanha teve sua primeira lei de patentes, o que provocou um forte impacto no setor químico como um todo, na medida em que tal fato estimulou a continuidade dos investimentos em pesquisas.

6 Embora a comercialização do Prontosil pela empresa Bayer (IG Farben nessa fase) tenha começado em 1935, os projetos de pesquisas tiveram início ainda em 1928.

bem planejado de pesquisa e desenvolvimento, sua importância foi sendo reduzida pela emergência de um antibiótico natural – a penicilina – descoberto por Alexander Fleming em 1928, num laboratório acadêmico. Porém, como o composto específico da penicilina foi descoberto somente nove anos depois, foi preciso que os governos dos Estados Unidos e da Inglaterra intervissem no processo de desenvolvimento para convencer as empresas a produzirem em larga escala, fato que ocorreu somente em 1942 através de colaborações entre vários laboratórios farmacêuticos, o que levou à superação da liderança alemã.

O projeto penicilina e suas conseqüências tecnológicas e comerciais representaram uma oportunidade única para a indústria farmacêutica dos Estados Unidos se formar e ganhar experiência em pesquisas à base de antibióticos, produtos que acabariam detendo a maior fatia de mercado nos 25 anos seguintes. Nesse período estavam plantadas as estruturas que contribuiriam para a emergência do futuro líder mundial em produtos farmacêuticos.

Como as empresas estadunidenses ainda estavam ingressando no setor, até a década de 1930 havia pouco P&D formal privado e os medicamentos disponíveis no mercado derivavam de produtos naturais ou dos conhecimentos criados no P&D da química orgânica. Ambos apresentavam baixos níveis formais de testes de segurança e eficácia. Ainda assim, o sistema setorial farmacêutico foi-se conformando não só pela atuação e reposicionamento das firmas, sobretudo aquelas de origem química, como também pela ação das universidades e, em menor extensão, das autoridades regulatórias e de inspeção.

O sucesso comercial promovido pelos antibióticos⁷ e pelas sulfonamidas levou as empresas a aceitar gradualmente a medicina e a farmacologia, de modo que as oportunidades abertas para imitação e aperfeiçoamento dos medicamentos representaram um ponto de inflexão no uso do conhecimento e numa aproximação mais consistente da indústria com as universidades.

7 Os antibióticos são drogas que possuem capacidade de interagir com microorganismos mono ou pluricelulares que causam infecções no organismo. O primeiro antibiótico, a penicilina, foi descoberto quando Alexander Fleming reparou que numa determinada cultura de bactérias, contaminada por uma determinada espécie de fungos, estas não se desenvolviam. Já as sulfonamidas são um grupo de antibióticos sintéticos usados no tratamento de doenças infecciosas causadas por microorganismos. O primeiro membro das sulfonamidas foi o corante prontosil descoberto, em 1932, pelo alemão Gerhard Domagk da farmacêutica IG Farben.

Nos Estados Unidos as universidades forneciam o conhecimento básico e, o mais importante, abasteciam as empresas com profissionais altamente especializados para viabilizar que a pesquisa laboratorial pudesse ser produzida em larga escala, de modo a impor um ritmo estável e sustentado de inovações. A interação entre as firmas também teve contribuições importantes, criando categorias diferenciadas de empresas na indústria.

Um grupo de empresas se especializou na inovação e na descoberta de novos medicamentos, com destaque para as grandes alemãs e suíças e algumas estadunidenses como Merck e Pfizer, que desfrutavam da condição e dos benefícios associados ao *first movers advantages*, que versa sobre a relação entre o momento (*timing*) de entrada, acumulação de recursos e capacitações pelos novos entrantes na descoberta e exploração comercial das novas drogas. Essas empresas desenvolveram fortes competências de pesquisas e de desenvolvimento *in-house*, ao mesmo tempo em que fortaleciam suas habilidades de gerenciamento sobre os acordos de pesquisas que iam sendo firmados com outros agentes e tipos de firmas ingressantes no sistema setorial. As parcerias entre firmas de distintos portes e universidades frequentemente envolviam recursos e competências das firmas individuais de modo a criar núcleos complementares de conhecimento que permitiam ingressar em novos mercados, ultrapassando as barreiras comerciais, e desenvolver novos produtos.

Já um segundo conjunto de empresas dos Estados Unidos assumiu uma posição de seguidoras do primeiro grupo via imitação ou de pequenas mudanças nos produtos já disponíveis no mercado. Integram esse grupo Bristol-Myers, Warner Lambert, Plough, American Home Products e laboratórios de países como França, Itália, Espanha e Japão (McKelvey & Orsenigo, 2001).

2.2. Segundo ciclo: da consolidação das empresas líderes – anos 1945 a 1980

O segundo ciclo da indústria farmacêutica começa logo após a Segunda Guerra Mundial e vai até o começo dos anos 1980, quando o setor farmacêutico, assim como a maioria das economias, viveu seus “anos dourados”.

Como mencionado, ainda durante a guerra, os governos dos Estados Unidos e do Reino Unido organizaram programas conjuntos de pesquisas,

QUADRO 2**Evolução do conhecimento na indústria farmacêutica – Segunda fase (1945-1980)**

Onda de mudança tecnológica	Química orgânica e compostos microbiológicos	Biologia microbial – escola anglo-saxônica supera a escola alemã
Exemplo de novas classes de drogas ou de áreas de aplicação	Sulfonamidas e antibióticos; doenças antibacterianas	Antiúlceras, hipertensão, antiolesteróis, artrites
Lócus da inovação	Laboratórios industriais de pesquisa em produtos sintéticos; liderança governamental nos antibióticos naturais; laboratórios industriais após a guerra	Empresa farmacêutica intensiva em pesquisa; rede de cientistas individuais trabalhando em grandes empresas, laboratórios públicos e pesquisas universitárias
Organização do conhecimento em grandes empresas	Consolidação da empresa farmacêutica grande, integrada e intensiva em pesquisa; P&D organizado principalmente por disciplinas: química orgânica e farmacologia	P&D organizado por áreas terapêuticas
Estratégias de aprendizado	Empresas norte-americanas estabelecem laboratórios de P&D próximos aos centros acadêmicos britânicos; pesquisa com um processo de triagem aleatória	Modelo racional de descoberta de fármacos
Mudanças institucionais	Intervenção governamental para superar as falhas de mercado na inovação e para os fundos de pesquisa acadêmica; proteção por patentes para medicamentos produzidos naturalmente; ascensão da indústria farmacêutica dos EUA	Crescimento das reservas públicas para pesquisas acadêmicas voltadas às ciências da vida; crescimento da intensidade das pesquisas nas empresas farmacêuticas

Fonte: elaboração própria.

focados em desenvolvimentos científicos e em técnicas de viabilidade comercial. Mais de 20 empresas encamparam essas pesquisas, acompanhadas por departamentos de saúde e agricultura, além de universidades desses países. O Quadro 2 acima mostra a chegada desses novos atores na indústria. A comercialização da penicilina representou um divisor de águas na formação e desenvolvimento da indústria. O ambiente econômico-competitivo criado durante o período da guerra para desenvolver a penicilina, aliado às experiências técnicas e organizacionais criadas e ao reconhecimento de que a pesquisa e a comercialização

de produtos farmacêuticos eram altamente lucrativas, instaurou um período marcado pelo que seria mais tarde a característica da indústria: intensivos e focalizados investimentos em pesquisa e desenvolvimento.

O quadro mostra também que a reorganização e a tomada de liderança nas atividades de P&D pelas empresas estiveram em consonância com as mudanças institucionais que envolveram a conformação do sistema setorial farmacêutico. Se antes da guerra o financiamento público à pesquisa era modesto, este alcançou níveis sem precedentes depois do conflito. A criação do National Science Foundation em 1946 é um dos sinais do reconhecimento por parte do governo dos Estados Unidos da importância do financiamento da pesquisa acadêmica. Existiam ainda estímulos para que os laboratórios estadunidenses estabelecessem centros de P&D na Inglaterra para se beneficiarem do potencial acadêmico daquele país. Essa deslocalização inovativa representou um exemplo único de uma substancial descentralização rumo ao exterior antes mesmo de as empresas estadunidenses se tornarem multinacionais em produtos e vendas (Mowery & Rosenberg, 1998).

Além disso, o fortalecimento do Welfare State, com destaque para os sistemas nacionais de saúde, propiciou um mercado promissor e regulado de medicamentos. Outra fonte de estímulo às pesquisas veio do escritório de patentes estadunidenses, quando, em 1945, concordou em fornecer proteção para patentes criadas a partir de produtos naturais. Tal decisão impedia que as empresas inovadoras fossem afetadas diretamente pelo conjunto de empresas mais voltadas à imitação. O arcabouço institucional que se formou em torno do sistema setorial farmacêutico permitiu às empresas estadunidenses estabelecer distintos esforços em P&D e em segmentos de atuação. Aquelas inovativas se concentraram em antibióticos – o que gerou rendimentos elevados nas três décadas seguintes, ao mesmo tempo em que levou muitas empresas imitadoras a se dedicarem também a esse segmento. As empresas líderes se tornaram verticalmente integradas, intensivas em P&D, e criaram departamentos de vendas de dimensões globais para reforçar as marcas das novas drogas.

Durante esse período, considerado o *golden age*, as empresas suíças e alemãs mantiveram o domínio da indústria. Mesmo com o confisco das patentes no final da Segunda Guerra Mundial e com a divisão da IG Farben,

as grandes empresas alemãs retomaram a liderança rapidamente.⁸ Foi nessa fase que as empresas estadunidenses gradualmente se juntaram ao núcleo dominante composto pelas empresas alemãs e suíças do setor farmacêutico, iniciando um estágio de aperfeiçoamento de competências que logo iria garantir a sua liderança inovativa da indústria. Na maioria dos outros países, empresas menores e menos inovativas foram prosperando a partir da imitação, produção e *marketing* de fármacos licenciados ou sem patente.

Nesse segundo ciclo, taxas de crescimento de dois dígitos eram norma para a maioria das empresas inovativas e a indústria se estabeleceu como uma das mais lucrativas. Uma série de fatores estruturais favoreceu a elevada taxa de inovação e o desempenho econômico das empresas farmacêuticas durante esse período. Um elemento importante foi a oportunidade de pesquisas para novas doenças, uma vez que até a descoberta da penicilina eram poucas os fármacos que efetivamente curavam. Para cada grande área terapêutica, de antiinflamatórios a produtos cardiovasculares, até para o sistema nervoso central, as empresas farmacêuticas encontraram um vasto e rico campo aberto para novas descobertas (*target rich environment*) (Malerba & Orsenigo, 2001). Ao lado do ambiente propício à descoberta de novos princípios ativos, a invenção do método denominado de *screening* aleatório⁹ representou outro elemento favorável ao desenvolvimento da indústria no período. Sob esse procedimento, importantes classes de medicamentos foram disponibilizadas no mercado, como diuréticos e poderosos antibióticos, ainda que pesasse na época o baixo conhecimento biológico sobre a fisiopatologia de doenças

8 IG Farben é a abreviatura de Interessen-Gemeinschaft Farbenindustrie AG (associação de interesses da indústria de tintas), um conglomerado de empresas formado em 2 de dezembro de 1925. A empresa deteve um monopólio quase total da produção química na Alemanha no período de guerra. Farben significa em alemão “tintas”, “corantes” ou “cores” e, inicialmente, muitas dessas empresas produziram tinturas, mas logo começaram a dedicar-se a outros setores mais avançados da indústria química, principalmente àqueles voltados à guerra. Em 1939, tinha 250 mil funcionários e produzia 43 tipos de materiais bélicos. A fundação da IG Farben foi uma reação à derrota da Alemanha na Primeira Guerra Mundial. Antes da guerra, as empresas de tintas alemãs tinham uma posição dominante no mercado mundial, perdida durante o conflito. Uma solução para retomar essa posição foi através da fusão das seguintes empresas: Agfa, Casella, Basf (Badische Anilin und Soda Fabrik), Bayer, Hoechst, Huels, Kalle e várias outras empresas de menor porte. Ao fim da guerra, o grupo tinha participação em 244 empresas nacionais. Submetida aos controles dos Aliados, que confiscaram todos os bens alemães, inclusive patentes por meio de licenças compulsórias, a multinacional foi dividida, no início dos anos 1950, em Bayer, Basf, Hoescht e Agfa Camerawerke.

9 No *screening* aleatório, compostos químicos e naturais eram testados em tubos experimentais e em animais para encontrar potenciais terapêuticos. As empresas farmacêuticas detinham enormes “bibliotecas” de compostos químicos e se dedicavam a encontrar e adicionar à sua coleção novos compostos em lugares como pântanos, rios e terra. Depois de encontrados, os compostos eram sujeitos a centenas de múltiplas triagens antes de os pesquisadores encontrarem alguma substância promissora.

específicas. Atividades baseadas em *serendipity* se mostraram cruciais em termos de mecanismo de ação durante o *screening* aleatório, principalmente porque a maioria dos fármacos não era ainda bem compreendida.

No entanto, esse método de busca foi aos poucos mostrando certa limitação. Por mais produtivos que fossem os pesquisadores, o número de compostos que poderiam ser sintetizados durante uma semana não era elevado, de modo que os cientistas tendiam a concentrar seus esforços em sintetizar variações de compostos cujos efeitos promissores eles já conheciam. Além disso, eram frequentes os casos em que, apesar do ambiente promissor, se levavam semanas para encontrar um composto com propriedades terapêuticas, mas, depois de sintetizado, apresentava efeitos colaterais inaceitáveis ou de difícil administração (McKelvey & Orsenigo, 2001).

O *design* de novos compostos se dava então de forma lenta, visto que o regime de trabalho dependia do senso de intuição dos químicos que, ao avaliarem certa estrutura química, já sabiam minimamente sobre seus efeitos terapêuticos. Apesar da baixa produtividade, essa dinâmica de pesquisa e desenvolvimento ajudou a formar a estrutura de competição e de mercado da indústria farmacêutica.

As empresas que integravam o setor nesse período foram capazes de desenvolver elevados níveis de conhecimento ao conduzir programas em massa de *screenings*. Ainda que fossem aleatórios, esses *screenings* dependiam das capacidades organizacionais internas e de conhecimentos tácitos dessas empresas, o que dificultava o ingresso de novas entrantes, mesmo que via imitação, o que garantia às primeiras os benefícios do *first-mover*. Além disso, a estrutura de mercado que derivava dessa competição – baseada no conhecimento máximo sobre milhares de compostos – dependia das estratégias e dos recursos financeiros das firmas individuais, que, ao se expandirem, se iam adaptando aos diferentes contextos nacionais, além de criarem tendências no mercado internacional.

Durante as décadas de 1950 e 1960, o *screening* aleatório mostrou ser o melhor procedimento de pesquisa conhecido até então. Milhares de novos princípios ativos foram introduzidos no mercado e importantes classes terapêuticas foram contempladas por esse método. Todavia, a introdução de medicamentos radicalmente novos era eventual, o que acabava garantindo

elevadas taxas de crescimento para suas empresas quando finalmente chegavam ao mercado. Isso acarretou distorções quanto aos retornos da inovação fazendo com que o alvo passasse a ser o tamanho dos mercados e a distribuição intrafirma de produtos semelhantes com destino a vários países. Desse modo, as empresas passaram a depender de alguns *blockbusters*, com mercados crescentes, e outras empresas introduzindo a partir deles levas de medicamentos “semelhantes”, os *me toos* (Casper & Matraves, 2003).

O sucesso obtido com *blockbusters* favoreceu a adoção de certos tipos de inovação e beneficiou diretamente as empresas que obtinham o “reconhecimento” de seus esforços em pesquisas por mecanismos de apropriação. Os incentivos para as empresas serem as primeiras a inovar derivavam (e ainda derivam) da proteção obtida em relação aos imitadores através de concessão de patentes. Ser retardatário na indústria farmacêutica representa de partida uma perda, já que a imitação, cópia, é limitada pelo tempo de espera pelo fim da patente e representa competição direta com centenas de empresas de mesmo potencial.¹⁰ As empresas iam obtendo incentivos vindos de instituições externas, notadamente fornecidos pelas patentes, criando um círculo virtuoso de inovação acompanhado por fortes competências internas, mesmo em empresas dedicadas apenas à imitação. Isso porque a competição se centrava na introdução de novos produtos, mas também em torno de avanços incrementais ao longo do tempo.

O processo de geração de novos mercados e de diversificação de produtos em várias classes terapêuticas foi seguido por processos de inovações incrementais, desenvolvimento de terapias análogas, imitação, genéricos e licenciamentos. Mesmo em graus e amplitudes diferenciados, os fatores internos

10 Sobre essa questão, assim como fazem McKelvey e Orsenigo (2001), cabe ressaltar que o escopo e a eficácia da proteção patentária varia significativamente entre países. Enquanto nos Estados Unidos nos anos 1950 existia forte proteção de patentes, na maioria dos países desenvolvidos era inexistente a proteção para produtos, apenas processos podiam ser patenteados. Em alguns países, como Japão (introduziu proteção de produtos em 1976), Itália (em 1978) e França (em 1960), a ausência de proteção desincentivou pesquisas em novos produtos baseados em P&D e levou as empresas a se concentrarem na busca por novos processos a partir de produtos já existentes. Na Alemanha (introduziu proteção de produtos em 1968) e Suíça (em 1977), esse efeito negativo não ocorreu. Isso significa que existem indícios de que uma lei de patentes rígida leva automaticamente à obtenção de vantagens às empresas inovadoras, mas patentes não são suficientes para promover a inovação em contextos cujas competências inovativas são reduzidas ou ausentes. Altos graus de apropriabilidade são importantes para sustentar a inovação em ambientes competitivos e inovativos mais do que naqueles em que há baixos níveis de inovação (Malerba, 2002). Patentes podem incentivar a inovação, mas não a criam, principalmente em ambientes com ausência de competências que tornem a inovação um movimento factível e contínuo.

às empresas garantiram a obtenção de importantes vantagens competitivas, uma vez que era necessário organizar e controlar uma série de ativos complementares como administração em larga escala de testes clínicos, *marketing*, distribuição e canais de comercialização (Malerba & Orsenigo, 2001).

Como conseqüência dessa seleção, a indústria farmacêutica acabou por se caracterizar pela existência de um conjunto heterogêneo de empresas tanto em termos de orientações estratégicas como de capacidades inovativas. Empresas dos Estados Unidos e do Reino Unido mantiveram, desde esse período, uma orientação inovativa em produto e processo e em avanços incrementais. Foi durante o segundo ciclo, relativamente estável, que o setor farmacêutico se tornou verdadeiramente internacional, com as maiores e mais inovativas empresas (alemãs, suíças e estadunidenses) estabelecendo redes de cooperação com firmas locais através de comercialização.

2.3. Terceiro ciclo: o período da biotecnologia molecular – de 1980 até o presente

Se até os anos 1970 a metodologia aplicada na descoberta de novas drogas era aleatória, com necessidade de conduzir experimentos em larga escala de centenas de compostos químicos, com o advento da revolução do conhecimento associado à revolução molecular houve uma transformação radical na natureza cognitiva e organizacional dos processos de aprendizado e descoberta. Esse novo regime de aprendizado, mais racional ou *science guided*, passou a demandar de todos os agentes do sistema setorial e, com maior intensidade, das empresas farmacêuticas um conjunto de habilidades e práticas organizacionais envolvendo cientistas em várias disciplinas, além da criação de uma rede de alianças entre os diferentes atores ligados à indústria. O Quadro 3 a seguir traz as principais modificações setoriais do terceiro ciclo evolutivo da indústria farmacêutica, que teve início com o avanço científico propiciado pela biotecnologia.

Como discutido, as empresas começaram a se beneficiar da explosão de financiamentos públicos ligados às pesquisas na área da saúde, após a Segunda Guerra Mundial. Todavia, a revolução tecnológica e de conhecimento só alcançou o *status* atual graças aos investimentos realizados pelas

QUADRO 3
Conhecimento na indústria farmacêutica – Terceiro ciclo

Onda de mudança tecnológica	Biotecnologia 1: DNA recombinado, anticorpos monoclonais	Biotecnologia 2: genomas, química combinatória; maximização dos resultados das triagens
Exemplo de novas classes de drogas ou de áreas de aplicação	Proteínas e anticorpos humanos; diagnoses	Melhoramentos no processo de descoberta das drogas
Lócus da inovação	Surgimento das primeiras empresas de biotecnologia; empresas farmacêuticas	Redes de conhecimento entre grandes empresas; centros acadêmicos; empresas novas
Organização do conhecimento em grandes empresas	Ambiente de pesquisa imita as características do ambiente acadêmico	Ambiente de pesquisa imita as características do ambiente acadêmico
Estratégias de aprendizado	Empresas farmacêuticas adquirem e desenvolvem capacidades biotecnológicas	Integração do conhecimento externo e captura de economias de escopo internas (<i>spillovers</i> de conhecimento)
Mudanças institucionais	Universidades empresariais: disponibilidade de capital de risco; maior difusão do conhecimento científico em biologia molecular	Aparecimento de empresas de biotecnologia especializadas em auxílio no processo de descoberta de drogas; crescimento das atividades de <i>outsourcing</i>

Fonte: elaboração própria.

empresas privadas de países desenvolvidos, que já no começo da década de 1980 superavam os do setor público. Através das pesquisas desenvolvidas *in-house*, as empresas tornaram-se capazes de obter e explorar os resultados da pesquisa básica via melhoramentos em suas capacidades de absorção. Isso significa que ainda que o conhecimento seja público, ele demanda custos substanciais para ser adquirido tanto em termos de métodos organizacionais quanto em capital humano. Deste último, Zucker e Darby (1997) sugerem que a presença de *star scientists* representa um fator decisivo na conexão com diferentes instituições devido aos vínculos com a área acadêmica e ao conhecimento especializado em diversas disciplinas. Desse modo, as empresas elaboram um conjunto de estratégias envolvendo incentivos financeiros e

não-financeiros para atrair cientistas para os departamentos internos de P&D ou para firmar acordos de cooperação.¹¹

Nesse terceiro ciclo da indústria farmacêutica, as atividades tornaram-se ainda mais complexas devido às mudanças radicais na natureza do processo inovativo, que, ao ampliar as possibilidades de pesquisa, estabeleceram uma nova estrutura de mercado. As ciências biológicas foram alvos de progressos na pesquisa nas áreas da biologia molecular, fisiologia, farmacologia, entre outros.

A chamada revolução biotecnológica consistiu de avanços científicos que possibilitaram o surgimento de empresas aptas em aliar revolução do conhecimento com novas tecnologias. Na medida em que essas novas firmas foram aplicando esses dois componentes, contribuíram para alterar características estruturais vigentes da indústria farmacêutica (Orsenigo, Pammoli & Riccaboni, 2001). Merece destaque a reorganização das atividades de P&D, a recomposição de capacidades organizacionais e inovativas, forçando as grandes empresas estabelecidas a centrarem-se em *core competences*, imprescindíveis para a singularidade imposta na descoberta de novos medicamentos.

A revolução da biotecnologia foi um passo adicional na aplicação de tecnologias em organismos vivos no processo produtivo usadas desde a idade da pedra, quando eram usados leveduras, enzimas e fungos na fermentação, para fazer vinho e pão, por exemplo. O marco científico da biotecnologia moderna é costumeiramente devotado ao ano de 1953, quando os cientistas Watson e Crick descobriram a estrutura da dupla hélice do DNA. Foi somente nas descobertas dos anos 1970 que se abriram as possibilidades comerciais para o uso da biotecnologia, transformando-a numa *general-purpose technology* passível de aplicabilidade em diferentes setores, com rápidos e ininterruptos melhoramentos tecnológicos. Em 1973, o primeiro gene foi clonado a partir de uma técnica inovadora que permitia remover genes específicos de um organismo e implantá-los na estrutura genética de outro. O método, além de ter simbolizado um avanço científico, ao demonstrar a viabilidade de manipular o conteúdo genético de organismos vivos, representou a possibilidade concreta e imediata de aplicação industrial para a produção de proteínas

11 Lacetera (2000) sugere os principais incentivos: consentimento por parte das empresas de que os cientistas por elas contratados se mantenham vinculados à área acadêmica, para aumentar a interação universidade-empresa, incentivos para publicação de trabalhos científicos e remuneração adicional em novas descobertas.

celulares com potencial terapêutico. Desde então, esse processo passou a ser ferramenta indispensável da engenharia genética e ficou conhecido como a tecnologia do DNA recombinante (DNAr) (Hulse, 2004). Outro importante avanço da manipulação genética foi alcançado em 1975, quando Milstein e Kohler conseguiram criar células híbridas que expressam concomitantemente a produção de anticorpos específicos para agirem diretamente sobre as células nocivas e/ou infectadas. Essa prática, conhecida como fusão celular, é usada para produzir anticorpos monoclonais.

O desenvolvimento contínuo da engenharia genética permitiu que seu escopo de pesquisa fosse assumindo a forma de um guarda-chuva capaz de abrigar um conjunto complexo de tecnologias e de disciplinas que usam o DNA recombinante (DNAr), tecnologias monoclonais, química combinatória e *high throughput screening*. Esse conjunto de técnicas permitiu aos pesquisadores manipular a estrutura do DNA dos microorganismos, de modo que genes de quaisquer organismos podem ser isolados, caracterizados, alterados e transferidos para outros organismos em quantidades, células e tecidos desejados.¹²

Isso significa que os métodos de busca tradicionais eram do tipo *craft-based* alicerçados num processo seqüencial em que as novas moléculas eram encontradas na natureza – plantas, animais, bactérias – e depois sintetizadas em laboratório. Esse procedimento manual, além de ser demorado, se mostrava dispendioso e com baixa produtividade, pois os experimentos permitiam o entendimento das propriedades bioquímicas de moléculas individualizadas. As técnicas recentes revolucionaram o processo de síntese e rastreamento genético através da compilação em massa de experimentos paralelos de um grande número de microorganismos complementares entre si por meio de simulações computadorizadas e experimentos *in silico*.¹³ Isso foi possível graças à introdução de tecnologias de triagem biológica de alta velocidade e

12 McKelvey e Orsenigo (2001) sugerem a existência de dois tipos relativamente distintos de trajetórias técnicas, quando ocorreu a transição em direção às novas técnicas criadas com a genética molecular e com o DNA recombinante. Enquanto uma trajetória adotava a engenharia genética como um processo tecnológico para produção de proteínas cujas qualidades terapêuticas já eram bem conhecidas e, assim, (1) melhorar o desenvolvimento de agentes terapêuticos, a segunda trajetória busca fazer uso dessas tecnologias para (2) melhorar a produtividade da descoberta convencional de novas drogas (rota sintética). Com o amadurecimento e o estreitamento das tecnologias, ambas as trajetórias sofreram convergência em direção a tecnologias ainda mais potentes.

13 A expressão *in silico* denota todo trabalho de identificação no DNA de genes (receitas de proteínas usadas pela bactéria) e de reconstituição de seu metabolismo realizado em computador e não em laboratório (*in vitro* ou *in vivo*).

técnicas robotizadas de alta sofisticação como o Combinatorial Chemistry e High Throughput Screening.

Com isso, tornou-se possível criar células em laboratório capazes de criar proteínas específicas, que, por possuírem uma estrutura molecular igual às versões naturais, produzidas no corpo, têm elevado potencial de serem usadas como medicamentos terapêuticos. Além da síntese de proteínas, as novas tecnologias passaram a permitir a manipulação e ampliação dos recursos e materiais genéticos passíveis de serem aplicados em segmentos como agricultura, mineração, pecuária, saúde, cosméticos, dentre outros.

A difusão das descobertas e a viabilidade de uma nova área comercial inaugurada pela biotecnologia despertaram o interesse de novas empresas nos Estados Unidos e depois na Europa, a maioria delas fundadas em parcerias com cientistas de universidades que desviaram seus esforços para o domínio do P&D biotecnológico. Interessante observar, conforme ilustra o Quadro 3, que a vanguarda científica na biotecnologia foi promovida em universidades e institutos públicos de pesquisa, configurando uma mudança institucional no lócus inovativo,¹⁴ já que as empresas farmacêuticas já estabelecidas não se envolveram imediatamente nos presságios das novas tecnologias. Quem o fez primeiro foram as novas empresas de biotecnologia (NEBs), que nos primeiros anos (1976-1981) dominaram o segmento.¹⁵ No entanto, aquelas que adotaram as primeiras técnicas moleculares no começo dos anos 1980 e fizeram a transição subsequente do *screening* aleatório para o dirigido mostraram-se ser mais eficazes na condução da mudança do processo. Aquelas empresas que não fizeram a transição inicial ou não foram capazes de fazer uma aproximação com cientistas e com universidades, freqüentemente foram seguidoras e, mesmo quando o foram, constantemente não conseguiram obter bons resultados na segunda onda de novas técnicas (Gilsing & Nooteboom, 2004). Aos poucos,

14 Zucker e Darby (1997) fornecem outro argumento de que com a biotecnologia houve mudança no lócus inovativo ao avaliarem a deslocalização geográfica da pesquisa em ciências da vida. A maior concentração de capital humano intelectual está localizado na Califórnia e na área de Boston. Essa configuração é distinta daquela que era observada na indústria farmacêutica tradicional, cuja afluência era na cidade de Nova York. Na Califórnia, além do grande número de universidades que possuem em seus quadros os melhores cientistas (*top-producing or star scientists*), que, amparados pelo governo federal, conduzem pesquisas com orçamentos para P&D superiores a US\$ 1 bilhão anual em ciências da vida, há mais de 30 mil trabalhadores em 210 empresas de biotecnologia ali instaladas.

15 Segundo Pisano (1991), exceto Monsanto, DuPont e Eli Lilly, que possuíam alguns departamentos ainda nascentes de P&D *in-house* de biotecnologia desde 1978, as demais grandes empresas passaram a se dedicar à atividade biotecnológica somente a partir de 1984.

a estrutura da indústria farmacêutica passou a contemplar, com crescente importância, novos atores, com distintas competências e recursos técnicos, de modo a promover deslocamentos geográficos na origem das pesquisas e acordos de cooperação extramuros, que viriam a propiciar a entrada de um contingente maior de empresas no que existe de mais avançado em pesquisa científica aplicada à indústria. Não se trata de afirmar, conforme será exposto a seguir, que as novas empresas de biotecnologia tenham criado envergadura suficiente para superar competências fundamentais adquiridas e reforçadas pelas grandes empresas farmacêuticas tradicionais nos ciclos anteriores de consolidação, expansão e internacionalização. Ativos essenciais como marca e os efeitos associados a essa fidelidade, sobretudo em função do intenso trabalho de convencimento do batalhão de representantes comerciais das empresas, recursos financeiros para apoiar e suportar os resultados imprevistos das pesquisas e o *marketing* além de canais de distribuição perfeitamente adaptados às diversas especificidades dos países de destino dos produtos farmacêuticos.¹⁶ Portanto, uma atuação equilibrada entre inovação, necessidades comerciais, foco em *marketing* e em pesquisa tem possibilitado às grandes empresas a manutenção de suas vantagens competitivas no setor, apesar das mudanças, num primeiro momento, no lócus inovativo do setor.

3. A nova configuração da indústria farmacêutica mundial a partir das alianças estratégicas entre as empresas novas e as já estabelecidas na indústria

Os avanços no conhecimento não representaram uma aceitação automática nas estratégias competitivas das empresas da indústria. A adoção ou mudança do método aleatório para outro mais racional dependeu da capacidade das empresas estabelecidas em incorporar as vantagens criadas pelo conhecimento

¹⁶ Apesar de a indústria farmacêutica se apresentar como uma indústria líder em investimentos em P&D, ela é na verdade líder também em investimentos em *marketing*. Em oito das nove empresas investigadas, apurou-se que o gasto com *marketing* foi duas vezes maior em propaganda e *marketing* do que em pesquisa e desenvolvimento. Essa situação causa questionamentos acerca das dificuldades de se diferenciar o que é avanço médico genuíno da simples introdução de produtos já envelhecidos reformados via *marketing*, que acaba por simplesmente garantir e retroalimentar lucros. Contestações adicionais são feitas com relação à manutenção do “gap 10/90”, já que o uso extensivo do *marketing* auxilia mais na divulgação de um estilo de vida do que um objetivo de tratar problemas médicos sérios (Radaelli, 2006).

público e das economias de escopo geradas dentro das firmas (Cockburn & Henderson, 1996). Algumas grandes empresas apresentaram enormes variações na velocidade com que as novas técnicas foram adotadas, dado o ainda elevado grau de incerteza sobre o real potencial técnico e econômico dessas novas ferramentas. De modo geral, empresas que obtiveram elevado sucesso comercial com as práticas do “antigo” regime de pesquisas e que mantiveram sua estrutura de P&D majoritariamente integrada tenderam a apresentar certa desconexão com as pesquisas produzidas na comunidade acadêmica, daí a restrição na utilização imediata desse conhecimento novo. Silveira *et al.* (2002) colocam que nessa fase inicial da biotecnologia moderna as empresas farmacêuticas se aproximavam ainda de modo experimental procurando abrir “janelas”, de modo que, caso viesse a ocorrer um aprofundamento nas relações com a biotecnologia, as farmacêuticas estariam de alguma maneira já conectadas com as novas tecnologias.

Houve também variações na opção dessas técnicas em termos geográficos. Casper e Matraves (2003) demonstraram que, enquanto as empresas farmacêuticas dos Estados Unidos, Reino Unido e Suíça se moveram rapidamente e desenvolveram novas competências tornando-se pioneiras na incorporação de tecnologias biotecnológicas, as empresas japonesas e alemãs optaram por manter, e em alguns casos fortalecer, as competências nos métodos de pesquisa tradicionais. Essas posturas diferenciadas se devem às características que marcam qualquer mudança tecnológica. Sempre que uma nova metodologia ou um novo conhecimento científico é adotado, a rigidez e a inércia tendem a ocorrer de forma espontânea, e, no caso da farmacêutica, impediram que as grandes empresas alemãs aplicassem rapidamente as novas possibilidades. Na perspectiva das empresas que não adotaram instantaneamente os novos procedimentos impera o fato de que uma mudança radical nos procedimentos das pesquisas implica uma redefinição das fronteiras das disciplinas dentro dos laboratórios de P&D e, em alguns casos, transformações na estrutura divisional da companhia como um todo.

Como ressaltado, além do lócus das atividades biotecnológicas terem ocorrido fora das grandes empresas farmacêuticas, a biotecnologia moderna forneceu os instrumentos para que ocorresse a mais notável manifestação das transformações recentes no sistema setorial de inovação farmacêutico:

o aparecimento de um novo conjunto de agentes – as chamadas novas empresas de biotecnologia (NEBs). Fornecedoras de tecnologias especializadas e de produtos intermediários, essas empresas (*start-ups*) surgiram frequentemente como *spin offs* de atividades acadêmicas motivadas por alianças entre cientistas e *venture capital*, em vista das necessidades de créditos e/ou subsídios para sua viabilidade mesmo em países desenvolvidos. A entrada no sistema setorial das NEBs não se deu pela escala produtiva, mas pela pesquisa experimental, em que o ativo principal reside no capital humano que mobiliza o conhecimento básico criado em universidades e o conecta e o transforma em tecnologias e produtos viáveis comercialmente (McKelvey & Orsenigo, 2001).

Aos poucos, as novas firmas de biotecnologia e os institutos de pesquisa passaram a determinar a conduta na pesquisa molecular, obrigando as empresas farmacêuticas solidamente estabelecidas a remodelarem suas competências criando departamentos voltados à engenharia genética.¹⁷ Até o desenvolvimento da biotecnologia, a P&D farmacêutica era concentrada *in-house*. Porém, a possibilidade de acesso às novas tecnologias disponíveis só em universidades e nas empresas de biotecnologia acabou despertando o interesse das tradicionais líderes do setor farmacêutico, cujos métodos tradicionais de busca de novos medicamentos que vigoraram durante os anos 1950 e 1960 já apresentavam taxas decrescentes de retorno.

Por outro lado, como os resultados da pesquisa básica não são conhecidos *ex ante* e ainda demoram muito tempo para se concretizar, o financiamento das pesquisas em suas etapas iniciais possui importância fundamental para as *start-ups*, que só dispõem de conhecimento e não de capital. Muitos dos investimentos das empresas farmacêuticas em P&D biotecnológico foram canalizados para as novas empresas de biotecnologia através de contratos de pesquisa e desenvolvimento e de *joint-ventures*, o que encorajou a ampliação de uma cultura empresarial que mantém universidades, NEBs e indústria interligadas para aprofundar as pesquisas em novos medicamentos

17 A empresa Genentech, co-fundada em 1976 por um dos inventores do DNA recombinante, foi a primeira *start-up* criada para pesquisar e explorar única e exclusivamente as propriedades do DNA. A Genentech serviu de modelo e foi seguida por um grande número de pequenas empresas, de modo que ao final daquela mesma década o número de NEBs passava de cem, motivadas pelas possibilidades de financiamento do *venture capital* e do clima favorável no patenteamento. Mesmo com elevadas taxas de entrada, foi preciso algum tempo para que a biotecnologia criasse algum impacto na indústria farmacêutica. O primeiro produto biotecnológico, a insulina, foi aprovada em 1982, e entre 1986 e 1992 apenas 16 produtos foram autorizados para ser comercializados nos Estados Unidos.

terapêuticos. Uma densa rede de pesquisas passou a ser formada possibilitando novas atribuições gerenciais em áreas promissoras e constituindo um novo modelo de inovação na indústria. Nesses acordos, muitas pequenas empresas acabam licenciando parte ou integralmente os resultados das pesquisas para as grandes empresas farmacêuticas, que por sua vez dividem os lucros gerados pelas patentes.

O interesse despertado pelas NEBs nas grandes mandatárias possui uma natureza econômica e estratégica. Como os custos de desenvolvimento de novos medicamentos são crescentes, com as parcerias, há uma diversificação dos riscos. Caso a pesquisa *in-house* numa determinada área venha a falhar, a compra de compostos desenvolvidos por outras partes ajuda a preencher o espaço vazio no desenvolvimento daquele *pipeline* específico.¹⁸ A divisão das pesquisas em várias classes terapêuticas possibilita à grande empresa tornar cada área terapêutica uma plataforma, cuja função é monitorar e comprar os compostos desenvolvidos por outras empresas e desenvolver mais projetos com novas *start-ups* e com outras universidades.¹⁹

Devido a elevadas barreiras à entrada na indústria e às próprias condições de origem das *start-ups*, com reduzidos recursos financeiros e sem canais de comercialização, as tentativas de que estas se tornassem empresas verticalmente integradas foi-se tornando cada vez mais impraticável. Às novas empresas de biotecnologia restou a estratégia, menos ambiciosa, mas nem por isso trivial, de serem especialistas na descoberta de novas drogas (Contract Research Organizations, as chamadas CROs). Desse modo, a biotecnologia não foi capaz de se tornar uma competência destrutiva com recursos suficientes para ultrapassar as empresas centenárias estabelecidas pelas novas empresas ingressantes na indústria farmacêutica.

18 Para Cockburn e Henderson (1996), as empresas costumam investir entre 10 e 15 distintos programas de pesquisas e cada um investiga um conjunto de doenças particulares. E, nesse sentido, observando-se a relação entre tamanho da firma e produtividade nas pesquisas, as grandes firmas tendem a ser mais produtivas devido às economias de escala e escopo (capacidade de sustentar um *portfólio* adequado de projetos e ainda capturar e usar o conhecimento externo).

19 Outro benefício às grandes empresas somado ao aumento da flexibilidade em buscar novas alianças está a manutenção de várias áreas terapêuticas – *proxy* de competitividade no setor –, que permite redesenhar compostos novos para serem aplicados em doenças conhecidas, desenvolver nichos de mercados e ainda obter vantagens com drogas do tipo *me toos*.

A estrutura e a conformação que o setor farmacêutico tomou depois do segundo ciclo inovativo (pós-Segunda Guerra), caracterizado por um longo período de inovações incrementais, chegaram a despertar em alguns especialistas a idéia de que a indústria passaria por um processo de *competence-destroying*²⁰ com o avanço científico e tecnológico colocado pela biotecnologia, que resultou no ingresso de novas empresas altamente especializadas na manipulação de novas tecnologias aplicáveis na descoberta de novos medicamentos.

A distância cognitiva entre as novas bases do conhecimento e aquelas oferecidas pela química orgânica, base do segundo ciclo, é enorme. Novas estruturas precisaram ser criadas para aproveitar esse potencial. Novas entrantes, formadas por pequenas empresas de biotecnologia que se especializaram em pesquisa biotecnológica, tomaram a dianteira na transformação de elevado conhecimento científico criado em universidades para produtos e técnicas potencialmente comercializáveis. Mudanças tecnológicas do tipo *competence-destroying* requerem, entretanto, um ambiente em que as novas entrantes, detentoras de conhecimento especializado, sejam capazes de suplantarem as empresas estabelecidas. O esperado era de que as novas empresas de biotecnologia provocassem uma “turbulência” no ambiente econômico, gerando incerteza nos mercados ao introduzir novas classes de produtos feitos via inovações radicais (Tushman & Anderson, 1986).

Contudo, ainda que especialistas e pesquisadores da indústria farmacêutica reconheçam as transformações facultadas pela biotecnologia, ou seja, uma mudança tecnológica radical assentada em questões científicas num grau de aprofundamento maior do que aquele até então vigente, a moderna revolução da biotecnologia e suas manifestações não conseguiu “destruir” as vantagens competitivas das empresas já estabelecidas em atividades importantes da cadeia de valor.

As novas entrantes em biotecnologia, detentoras de vantagens em tecnologias baseadas em P&D, não apenas não superaram as farmacêuticas tradicionais, como acabaram criando uma nova modalidade de oferta na indústria. Por mais que as transformações ocorridas nas últimas décadas tenham sido amplas, profundas e intensas, elas foram insuficientes para destruir ou limitar

20 O termo *competence-destroying* indica que as discontinuidades provocadas são altamente disruptivas, demandantes de novas habilidades e de conhecimento e geralmente são introduzidas por empresas entrantes (Christensen, 1997).

as competências das empresas já estabelecidas na indústria. A grande empresa secular, com suas múltiplas articulações, não ficou indiferente ou passiva diante dos novos e potenciais focos de acumulação. Sua trajetória histórica lhe permitiu crescer e se diversificar ao mesmo tempo em que os recursos acumulados foram imediatamente mobilizados para impedir que as novas atividades, como aquelas propostas pelas novas empresas de biotecnologia, representassem desestabilização nas competitividades já asseguradas.

O entusiasmo inicial provocado pelas NEBs em seus fundadores e acionistas indicava que a superação em etapas relevantes da cadeia de valor estava prestes a se concretizar. Isso porque na cadeia de valor farmacêutica, enquanto alguns processos costumam ser de natureza genérica (produção) e de baixo valor adicionado, as etapas de P&D possuem caráter especializado, intensivo em ciência e de elevado valor. E foi justamente nesse segmento da cadeia mais especializado que ocorreu diminuição nas barreiras à entrada, reforçando as expectativas de superação. No início dos anos 1990, eram traçadas estratégias e se criavam tendências de investimentos nas empresas de biotecnologia, uma vez que, dominado o ativo “essencial” da cadeia de valor farmacêutica, essas empresas estariam aptas a realizar verticalização para frente em direção a ativos complementares como produção e *marketing*.

A constatação que se faz ao final dessa década e início do século XXI é que, embora se tenha verificado um processo de mudança na fase de descoberta de novos fármacos, os ativos necessários para o desenvolvimento e comercialização dos produtos farmacêuticos não foram modificados na mesma intensidade, e esses continuaram sendo controlados pelas grandes empresas farmacêuticas. Não só as farmacêuticas tradicionais não foram suplantadas pelas *start-ups* como, ao contrário, as principais firmas inovativas do setor foram ágeis em estabelecer fortes competências em biotecnologia e em genética molecular. As estratégias das grandes empresas passaram a contemplar a viabilidade de internalizar integralmente as competências em genética molecular ou de mapear as principais possibilidades de parcerias com pequenas empresas de biotecnologia e institutos públicos e privados de pesquisas.

Assim, alternativamente ao impacto da tecnologia do tipo *competence-destroying*, houve o predomínio de estratégias do tipo *competence-enhancing*. As capacitações foram fortalecidas pelas grandes empresas tradicionais através

da combinação entre forte P&D *in-house* e absorção de conhecimento gerado no ambiente externo.²¹ As grandes empresas farmacêuticas, ao dominarem outros fatores competitivos, como capacidades comerciais, além de incorporarem as tecnologias geradas pelas *start-ups*, menos avançadas em termos de vetores inovativos, suprimiram e/ou restringiram a autonomia no que se refere ao sucesso econômico dessas novas atividades. Hopkins (1998) ressalta que, ao contrário de outros setores como eletrônicos de consumo em que existem alianças envolvendo duas grandes empresas, exemplo Sony e Philips no desenvolvimento do CD, no setor farmacêutico, exceto quando da ocorrência de fusões, a formação de alianças tem ocorrido predominantemente entre grandes empresas e pequenas firmas de biotecnologias. Existem pelo menos duas motivações essenciais para que as empresas de biotecnologia se posicionem no lado da oferta de P&D: obter financiamento e acessar capacidades a jusante na cadeia, tais como processos regulatórios, testes clínicos e constituição de canais de comercialização e de distribuição. Isso porque esses ativos são importantes na aquisição de competências e podem determinar a capacidade de inovar e crescer dentro dos segmentos da indústria farmacêutica. Nenhuma empresa de biotecnologia possui capital suficiente para pesquisar, desenvolver, testar e criar um novo produto sozinha. Além do tempo requerido, no mínimo seis anos, os investimentos são elevados e ainda há os custos de se construir unidades produtivas e redes de distribuição, que inviabilizam uma tentativa heróica de se estabelecer em todos os elos.

O avanço nos conhecimentos científicos e na instrumentação abriu um horizonte possível para as empresas farmacêuticas diminuírem o custo unitário dos medicamentos, via redução de erros, sobretudo nas etapas finais das pesquisas. Num ambiente caracterizado por elevada complexidade e rápida mudança, acordos de colaboração com as empresas de biotecnologia representam oportunidade de obtenção de conhecimento gerado por fontes externas. A rede de pesquisas, além de aumentar o aprendizado, aumenta a flexibilidade das empresas, pois cada especialista externo representa uma fonte estratégica de conhecimento que a firma pode demandar sempre que for necessário.

21 O mercado total de produtos originários da biotecnologia em 1997 foi de US\$ 13 bilhões, dos quais mais da metade pertenciam às grandes empresas farmacêuticas que desenvolveram os produtos *in-house* ou os comercializaram sob licença.

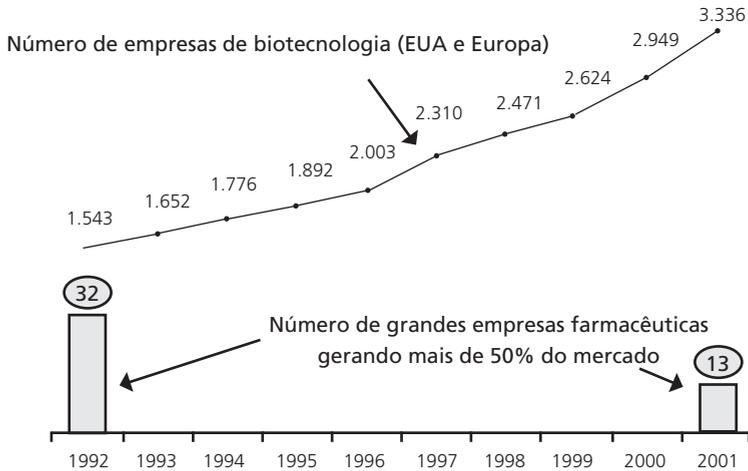
As novas firmas de biotecnologia, ao se especializarem em segmentos específicos da cadeia produtiva, tornam-se ofertantes de atividades de P&D, devido à hesitação por parte das grandes empresas farmacêuticas em estabelecer departamentos internos nessas áreas. Daí o surgimento de uma cultura pró-alianças. A possibilidade de beneficiar-se dessas parcerias fez com que as empresas estabelecidas mantivessem janelas de oportunidade para acessar e absorver novas tecnologias e conhecimentos sem incorrer em riscos e custos *in-house*. A revolução da biologia molecular tornou as capacidades das empresas dependentes das pesquisas científicas de origem pública e a condição necessária para absorver esse conhecimento, tanto de uma perspectiva cognitiva quanto sociológica, é tornar-se um agente ativo na arena científica mais do que um usuário e observador passivo.

Assim, ainda que produtos ligados à biotecnologia estejam crescentemente integrados às atividades farmacêuticas, a maioria das novas empresas de biotecnologia jamais serão empresas farmacêuticas verticalmente integradas, já que a transição para mais estágios da cadeia de valor é restringida pela ausência de competências específicas, incluindo escala e escopo do conhecimento e ativos complementares específicos (Orsenigo, Pammoli & Riccaboni, 2001).²² A tendência é que as novas empresas de biotecnologia continuem a se tornar especialistas com foco no desenvolvimento de produtos biotecnológicos específicos como *kits* de diagnósticos, reagentes ou novos fármacos baseadas em proteínas.

O gráfico a seguir ilustra o movimento recente em que as empresas farmacêuticas reconhecem que o novo “paradigma científico” demanda capacidades e recursos financeiros que nenhuma das firmas consegue deter integralmente, se trabalhar de forma isolada. A importância assumida pelas alianças estratégicas na manutenção de vantagens competitivas é maior e mais complexa do que apenas externalizar funções, já que mesmo entre as diferentes etapas da cadeia de valor existe uma enorme variedade de empresas altamente especializadas tanto em atividades de P&D quanto produção, *marketing* e vendas.

22 Com essa mudança de cenário e de expectativas por parte das NEBs, não é de todo ruim que as empresas de biotecnologia se tornem verticalmente integradas: as parcerias permitem às NEBs sobreviver (obtenção de recursos financeiros para financiar a P&D) e em alguns casos pavimentam o caminho para colaborações futuras com as grandes empresas farmacêuticas (McKelvey & Orsenigo, 2001).

GRÁFICO 1
Número de empresas de biotecnologia nos EUA e na Europa



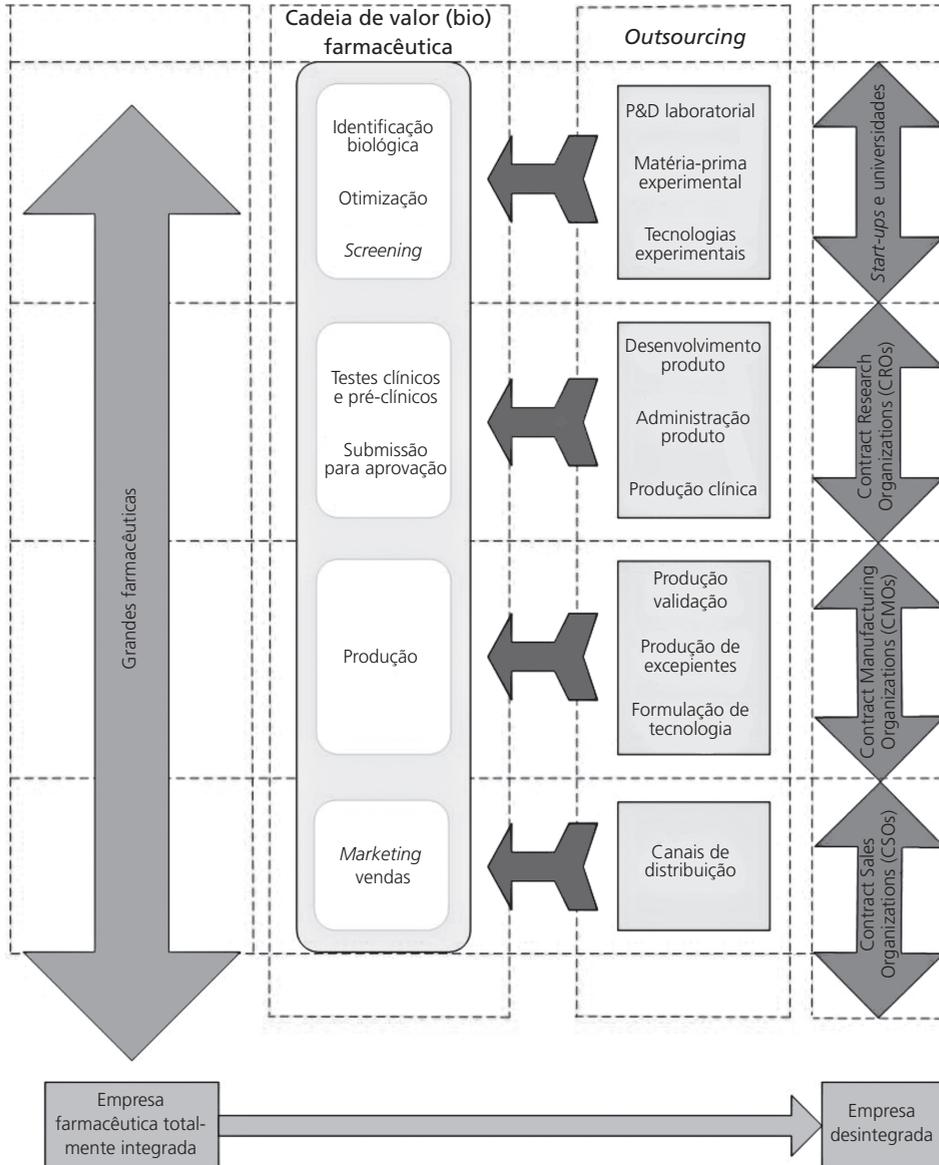
Fonte: Ernst & Young Annual Biotech Reports e IMS Health.

Devido à flexibilidade e ao caráter multidivisional que replicam as atividades iniciadas pela comunidade científica, as alianças estratégicas, cujos distintos agentes dividem seus ativos complementares, indicam ser melhor do que fusões e aquisições, daí o crescente número de acordos nos últimos anos e de empresas especializadas em algum segmento específico.

As redes de inovação criadas no setor farmacêutico por meio da biotecnologia assumem uma postura contratual explícita e implícita, pois, embora seja essencial manter capacidades científicas e tecnológicas *in-house* para monitorar e usar conhecimento externo, os acordos com outros agentes ajudam a diversificar os riscos num número maior de programas de pesquisas.

O cenário que emergiu do terceiro ciclo inovativo do sistema setorial farmacêutico teve no papel desempenhado pelas propriedades do conhecimento científico a origem de uma nova configuração da indústria farmacêutica, conforme Figura 2.

FIGURA 2
A cadeia farmacêutica integrada (tradicional) e a nova cadeia de valor



Fonte: elaboração própria.

Antes, a grande empresa mantinha-se verticalmente integrada por motivos apenas econômicos, assumindo os riscos dos desenvolvimentos *in-house*. Agora, as alianças e os acordos estratégicos representam a nova forma de organizar as atividades inovativas, de modo que a divisão de trabalho se tornou condição imprescindível para manter posições competitivas adequadas.

Assim, para cada etapa da cadeia de valor farmacêutica, novos atores passaram a ocupar posições de destaque, seja a montante com universidades e *start-ups* de biotecnologia ou a jusante da cadeia com empresas “contratadas” para a manufatura, para a distribuição e as vendas e para o *marketing*.

A separação do processo inovativo em diferentes estágios verticais foi possível devido à natureza tácita e codificada do conhecimento aplicado ao setor farmacêutico, aliada à obtenção de proteção patentária desse conhecimento. As atividades inovativas passam a estar presentes em todas as etapas da cadeia farmacêutica, da ciência ao *marketing*, e a divisão de trabalho pode ocorrer em qualquer etapa, não ficando restritas às fases mais intensivas em “P”, a da ciência básica.

Dessa forma, diferentes tipos de instituições tendem a se especializar nos estágios produtivos em que são mais eficientes, com universidades nos primeiros estágios, pequenas empresas nos intermediários e grandes multinacionais farmacêuticas de países com claras competências nas etapas finais, como Índia e China.

Embora não seja objeto deste trabalho, é importante registrar, por exemplo, por meio da análise das CROs, responsáveis pela realização de todas as fases dos testes clínicos e pelos procedimentos e requisitos de submissão e aprovação dos medicamentos nos órgãos regulatórios, a intensidade desse movimento de desverticalização na indústria farmacêutica, tanto em termos de recursos envolvidos, quanto às dimensões intangíveis de controle e acompanhamento em nível global dos testes clínicos. Esse tipo de empresa, subcontratada por grandes multinacionais para a realização de atividades específicas e altamente proprietárias, sequer existia até os anos 1980. O que no início despontou para o sistema setorial como uma boutique ofertando tecnologias especializadas às grandes empresas centenárias mostrou-se num curto espaço de tempo como uma nova estrutura, integrada e não-restrita, como se poderia imaginar a algumas etapas menos importantes da pesquisas

TABELA 1
Uma década de Contract Research Organizations

	1992	2001
Tamanho do mercado	US\$ 1 bilhão	US\$ 7,9 bilhões
Top 20 CROs em faturamento	US\$ 0,5 bilhão	US\$ 4,6 bilhões
CROs com faturamento \geq US\$ 100 milhões	2	16
Empregados em CROs	12.000	94.000

farmacêuticas. A tabela acima serve para dimensionar, ainda que de forma abrangente, o crescimento impetuoso dos números por trás das CROs.²³

Um conjunto de estudiosos tem buscado explicar as razões pelas quais as empresas farmacêuticas centenárias passaram, no terceiro ciclo inovativo da indústria, de um processo de verticalização para um cenário em que as competências e a geração de valor na cadeia estão mais dispersas globalmente e conduzidas em nichos específicos por um novo conjunto de atores. No caso das CROs, economias de custos e aumento de eficiência na produtividade da P&D costumam ser as principais razões apontadas, pois o tempo médio consumido para o lançamento de um novo fármaco passou de 7,5 anos para 13 anos em função:

- 1) das empresas enfatizarem as doenças crônicas e degenerativas, mais intensivas em pesquisa, que necessariamente envolvem testes mais demorados;
- 2) da retração dos orçamentos destinados à saúde para a maioria dos países, inclusive nos Estados Unidos, o que cria uma pressão sobre os laboratórios para que demonstrem o custo-benefício dos novos fármacos;

²³ Os dados envolvendo as CROs em termos agregados ainda são considerados estimativas, pois não são estatísticas oficiais do tamanho absoluto do mercado de CROs e ainda menos estatísticas históricas, por isso devem ser tratados com certa precaução. Porém, outra forma de verificar o crescimento da subcontratação pelas empresas farmacêuticas de CROs é por meio do faturamento das cinco empresas líderes que rompem o bilhão de dólares. A Quintiles, fundada em 1982, é líder absoluta e possui atualmente quase 20 mil empregados, dos quais cerca de 500 são PhDs. Atua hoje em 50 países (a expansão internacional teve início apenas em 1996) e apresenta um faturamento de US\$ 3 bilhões.

- 3) do relativo atraso de os órgãos regulatórios acompanharem a evolução tecnológica nos métodos de descoberta, incorrendo em maior tempo de aprovação, e da reduzida contratação de pessoal qualificado para fazer as revisões;
- 4) do crescimento das vendas dos genéricos em todo mundo e do encurtamento do tempo de lançamento de medicamentos seguidores.

O resultado para as empresas farmacêuticas tradicionais é que, apesar dos gastos crescentes com pesquisa e desenvolvimento, indicador de esforço, tem ocorrido uma redução no registro de patentes de novas moléculas, indicativo de desempenho.²⁴ Em 1983 o gasto global com P&D farmacêutico foi em torno de US\$ 10 bilhões, mas ultrapassou os US\$ 45 bilhões no ano 2000. Por outro lado, em 1983, foram introduzidas no mercado 51 novas entidades químicas, enquanto, em 2000, apenas 36.

De todo modo, as mudanças e a desverticalização na cadeia produtiva farmacêutica obedecem ao movimento de abreviação dos tempos de alcance dos mercados, já que as atividades inovativas e a estrutura de mercado farmacêutico estão fortemente associadas ao aumento nos recursos demandados para a obtenção de aprovação de um novo fármaco, o que conduziu à elevação nos gastos tanto em P&D, quanto no tempo para desenvolver medicamentos e declínio na taxa de introdução de novos princípios ativos no mercado.

4. Considerações finais

Como mostrado nas primeiras seções que tratou dos ciclos mais importantes da indústria farmacêutica com relação à evolução do conhecimento, especialmente nas áreas de fisiologia, farmacologia, enzimologia e biologia celular, criaram um crescente entendimento das bases bioquímicas e moleculares de medicamentos já existentes, de novas e mais complexas doenças. Na medida

²⁴ Existe um acirrado debate em torno da redução na produtividade do P&D. Alguns especialistas alegam que, se de fato a produtividade está diminuindo, isso se deve em parte aos avanços tecnológicos e científicos que permitem que muitas doenças possam ser tratadas e curadas com o conhecimento já disponível. Ou ainda, se a redução na produtividade da P&D estivesse ocorrendo, os níveis de lucratividade das empresas apresentariam queda, o que não tem ocorrido. Ao contrário, a indústria farmacêutica nos 24 dos 32 anos, entre 1960 e 1991, ocupou a primeira ou a segunda posição no *ranking* da revista *Fortune* dos setores com maior lucratividade nos Estados Unidos. E desde 2001 a indústria tem liderado com folga a liderança na lucratividade.

em que a compreensão na conformação das doenças foi aumentando, novas áreas do conhecimento foram criadas para a aplicação e desenvolvimento das capacidades científicas obtidas com a química orgânica e, agora, reforçadas pela biologia molecular.

Apesar de os primeiros ciclos inovativos da indústria ter como base a química orgânica, o novo conhecimento biológico permitiu ganhos de produtividade nos processos de pesquisa das drogas existentes, de modo a fazer uma busca mais racional de novas drogas. Aos poucos, o *screening* aleatório foi perdendo espaço para um processo de busca mais dirigido, guiado. Esse abandono relativo do *screening* aleatório se deve ao fato de que sob o *rational drug design* foi possível desenvolver modelos mais precisos para entender as funções celulares em cada doença e desenhos de moléculas para atingir células específicas dentro do corpo.

No período de transição, somente as empresas que conseguiram manter forte capacidade de absorção proporcionada por intenso P&D *in-house* e por manter relações de cooperação com redes de cientistas individuais externos conseguiram manter-se competitivas.

A partir dos anos 1990 em diante, as possibilidades promovidas pelos avanços na informática e nas tecnologias de informação permitiram um novo aprimoramento nos processos de busca via *high throughput screening*. Se o processo de *screening* aleatório era intensivo em trabalho, sob as novas tecnologias a busca passou a ser automatizada, robotizada e capaz de testar um grande número de compostos químicos simultaneamente.

Interessante notar que o novo método de busca de medicamentos novos envolveu também mudanças exógenas ao setor farmacêutico. A pesquisa básica, o acesso a materiais, equipamentos e novas tecnologias, como a bioinformática, ocorreram fora das empresas. Porém, as mudanças também foram endógenas, na medida em que as firmas solidamente estabelecidas tiveram que se adaptar ao novo ambiente em paralelo com as questões próprias do setor como os crescentes custos no desenvolvimento de novos produtos, as novas técnicas de *marketing* e custo da inovação.

A Figura 2 resume o processo de mudança que envolveu a transição de empresas farmacêuticas verticalmente integradas para uma cadeia de valor constituída de empresas com diferentes atribuições, recursos e competências.

As redes de pesquisas que unem esses atores tornaram-se permanentes na indústria farmacêutica, com uma grande possibilidade de expansão no número de alianças e de atores envolvidos que interagem entre si, gerando uma complexa rede que permite que cada integrante se especialize numa área e/ou tecnologia particular ou em estágios específicos do processo de inovação.²⁵

O fluxo contínuo de conhecimento implica que deverá persistir uma interação próxima entre descoberta, desenvolvimento e testes clínicos com alguns atores, principalmente empresas de biotecnologia, ligando de algum modo a pesquisa básica gerada em universidades às grandes empresas farmacêuticas. Entretanto, essas parcerias não envolvem simplesmente transferência de conhecimento entre diferentes instituições. Isso porque a manutenção da liderança inovativa pelas grandes empresas centenárias mostra que a P&D externa não é substituída, mas é um importante ativo complementar da pesquisa *in-house*. O processo de busca e desenvolvimento de novos medicamentos requer integração de diferentes disciplinas, técnicas, rotinas e procedimentos experimentais que não são geralmente separados ou codificados. Custos substanciais com transferência de conhecimento e procedimentos estratégicos colaboram para que muito da P&D farmacêutica fique localizada em determinadas localidades geográficas.²⁶ Isso significa que ainda que as redes de pesquisas se consolidem, o que tende a ocorrer, elas estarão vinculadas (muitas vezes submetidas) ao pequeno núcleo de empresas farmacêuticas líderes, que continuarão a se beneficiar das *first-mover advantages*, tornando mais difícil ou pelo menos mais demorada a entrada de novos agentes.

25 Existem na literatura outras interpretações quanto à permanência das redes de pesquisas. Pisano (1991), por exemplo, sugere que as alianças entre diferentes agentes possuem um caráter temporário, determinado pela maturidade tecnológica em escala e escopo e dos níveis de integração vertical que surgirão na indústria farmacêutica. Outra vertente assume que o locus da inovação não ocorre nas firmas, mas sim em distintos agentes da rede, de modo que a estrutura das redes e a posição dos agentes dentro delas é que determina os agentes que irão contatar o conhecimento científico (McKelvey & Orsenigo, 2001).

26 Apesar do ânimo de alguns anúncios de investimentos em países em desenvolvimento, de 93 laboratórios de P&D analisados e pertencentes às maiores empresas do setor, 58 estão alocados nos Estados Unidos, na Europa e no Japão. Este é um outro debate, mas, por ora, pode-se adiantar que as empresas são hábeis em agir com certa coexistência de dispersão de atividades específicas para países em desenvolvimento com atividades de aglomeração: enquanto algumas atividades mais facilmente administradas podem ser dispersas internacionalmente, outras se mantêm concentradas em algumas regiões-chave (Radaelli, 2006).

Referências bibliográficas

- Achilladelis, B.; Antonakis, N. “The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry”, *Research Policy*, v.30, p.535-588, 2001.
- Casper, S.; Matraves, C. “Institutional frameworks and innovation in the German and UK pharmaceutical industry”, *Research Policy*, v.32, n.10, p.1.865-1.879, 2003.
- Christensen, C.M. *The innovators dilemma: when new technologies cause great firms to fail*, Harvard Business School Press, 1997.
- Cockburn, I.; Henderson, R. “Scale, scope, and spillovers: the determinants of research productivity in drug discovery”, *RAND Journal of Economics*, v.27, n.1, p.32-59, 1996.
- Cockburn, I.; Henderson, R.; Scott, S. “The diffusion of science-driven drug discovery: organizational change in pharmaceutical research”, *NBER Working Papers*, n.7.359, National Bureau of Economic Research, Inc., 1999.
- . “Balancing incentives: the tension between basic and applied research”, *NBER Working Papers*, n.6.882, 1999.
- Dosi, G. *Technical change and industrial transformation: the theory and an application to the semiconductor industry*, Londres: Macmillan, 1984.
- Dosi, G.; Teece, D.; Winter, S. “Toward a theory of corporate coherence: preliminary remarks”, in Dosi, G.; Giannetti, R.; Toninelli, P.A., *Technology and enterprise in a historical perspective*, Nova York: Oxford University Press, 1992.
- Gambardella, A.; Orsenigo, L.; Pammolli, F. “Global competitiveness in pharmaceuticals. A European perspective”, *Report prepared for the Directorate General Enterprise of the European Commission*, 2000.
- Gilsing, V.; Nooteboom, B. “Co-evolution in innovation systems: the case of pharmaceutical biotechnology”, *Eindhoven Centre for Innovation Studies*, v.4, n.9, maio, 2004.
- Hopkins, M.M. “An examination of technology strategies for the integration of bioinformatics in pharmaceutical R&D processes”, *SPRU Electronic Working Papers Series*, n.32, p.1-75, Brighton: SPRU, 1998.

- Hulse, J.H. “Biotechnologies: past history, present state and future prospects”, *Food Science & Technology*, v.15, p.3-18, 2004.
- Lacasa, I. “Understanding technology adoption in the German pharmaceutical industry”, *DRUID Academy Winter*, 2003.
- Lacetera, N. “Corporate governance and innovation in the pharmaceutical industry: some further evidence”, *Working Paper Essay*, p.1-28, 2000.
- Malerba, F.; Orsenigo, L. “Innovation and market structure in dynamics of the pharmaceutical industry and biotechnology: towards a history friendly model”, *Industrial Corporate Change*, v.11, n.4, p.667-703, 2001.
- Malerba, F. “Sectoral systems of innovation and production”, *Research Policy*, v.31, p.247-264, 2002.
- Matraves, C. “Market structure, R&D and advertising in the pharmaceutical industry”, *Journal of Industrial Economics*, v.47, n.2, p.169-194, 1999.
- McKelvey, M.; Orsenigo, L. “Pharmaceuticals as a sectoral innovation system”, *Paper prepared for the ESSY Project (European Sectoral Systems of Innovation) and within the Epris Project*, 2001.
- Mirowski, P.; Van Horn, R. “The contract research organization and the commercialization of scientific research”, *Social Studies of Science*, v.35, n.4, p.503-548, 2005.
- Mowery, D.C.; Rosenberg, N. *Paths of innovation: technological change in 20th century america*, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1998.
- Nightingale, P. “Economies of scale in experimentation: knowledge and technology in pharmaceutical R&D”, *Industrial and Corporate Change*, v.9, n.2, 2000.
- Orsenigo, L.F.; Pammolli, F.; Riccaboni, M. “The dynamics of knowledge and the evolution of an industry network. Lessons from pharmaceuticals”, *Journal of Management and Governance*, v.1, n.2, 1999.
- . “Technological change and network dynamics: lessons from the pharmaceutical industry”, *Research Policy*, v.30, p.485-508, 2001.

- Pisano, G.P. “The governance of innovation: vertical integration and collaborative arrangements in the biotechnology industry”, *Research Policy*, v.20, p.237-249, 1991.
- Radaelli, V. “A inovação na indústria farmacêutica: forças centrípetas e forças centrífugas no processo de internacionalização”, Dissertação de Mestrado em Política Científica e Tecnológica, Instituto de Geociências, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- Silveira, J.M.F.J.; Futino, A.M.; Olalde, A.R., “O desenvolvimento recente da biotecnologia e a emergência de novos arranjos tecnológicos e financeiros”, *Economia e Sociedade*, v.11, n.1, p.129-165, Campinas, 2002.
- Tushman, M.L.; Anderson, P. “Technological discontinuities and organizational environments”, *Administrative Science Quarterly*, 31, p.439-465, 1986.
- Zucker, L.G.; Darby, M.R. “Present at the revolution: transformation of technical identity for a large incumbent pharmaceutical firm after the biotechnological breakthrough”, *Research Policy*, v.26, p.429-447, 1997.

ENDEREÇOS PARA CORRESPONDÊNCIA:

Vanderléia Radaelli – vradaelli@gmail.com
Rua Pedro Vaz de Campos, 230
Bairro Campo Limpo
Americana (SP)
CEP 13477-110