

## ETAPAS EVOLUTIVAS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: DA FORMAÇÃO À CONSOLIDAÇÃO, EXPANSÃO E HEGEMONIA DAS GRANDES EMPRESAS

*Vanderléia Radaelli\**

### **Resumo**

*O presente artigo pretende apresentar o surgimento, expansão e consolidação da indústria farmacêutica e de suas principais empresas. Para isto, são destacadas três fases que explicam o comportamento das empresas e suas articulações intra-industriais que, por meio de eventos específicos, permitiram a elas obter oportunidades de crescimento em termos nacionais, regionais e por fim, globais. O objetivo é mostrar quais fatores econômicos exógenos se misturaram a avanços científicos que se mesclaram com ganhos comerciais, financeiros e fixação de ativos, mostrando-se inerentes à própria expansão das maiores empresas.*

---

\* Vanderléia Radaelli é graduada em Economia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), mestre em Política Científica e Tecnológica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e pesquisadora da FAPESP e do GEEIN — Grupo de Estudos em Economia Industrial (UNESP-FCLAr). Email: vradaelli@gmail.com

**Palavras-chave**

*Indústria farmacêutica, pesquisa e desenvolvimento, ciência, busca racional.*

**Abstract**

*This paper seeks to present the birth, expansion, and consolidation of the pharmaceutical industry and its main companies. For that, three stages — which explain the firms' behavior and intra-industrial articulations that, through specific events, allowed them to take opportunities to grow on national, regional, and finally, global level — will be pointed out. The objective is to present what economic exogenous factors mingled with scientific advances, which, in turn, mingled with commercial and financial gains, as well as purchase of fixed assets, showing how inherent to the expansion of big firms those factors were.*

**Key words**

*Pharmaceutical industry, research and development, science-based, rational drug design.*

**1. Considerações Iniciais**

O surgimento e o desenvolvimento da indústria farmacêutica tem sido objeto de análise por diversos estudos e sob diferentes correntes teóricas. Mais do que avaliar o tom dessas divergências, o presente artigo tem como objetivo destacar os momentos econômicos mais importantes na conformação da indústria. Momentos esses que levaram quase a totalidade daquelas que seriam as maiores empresas do ramo a abandonarem o foco exclusivo de atuação no mercado doméstico e iniciarem uma expansão comercial para muitos países, de modo a se adaptarem e, algumas vezes, se determinarem às regulações locais.

As empresas farmacêuticas, que atualmente lideram o desenvolvimento científico e comercial, são corporações centenárias que, durante a sua expansão, foram influenciadas por ambientes e instituições nacionais, senão 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, nesse trabalho, a evolução dessa última será dividida em três períodos principais. Cada ciclo denota a influência de fatores exógenos à indústria farmacêutica num ambiente de contínua

mudança intra-setorial, sobretudo no que se refere às estratégias de aprendizado em regimes sob substituição tecnológica pervasiva. Serão esses os elementos a serem discutidos nas próximas seções, a começar pelo entendimento da deslocação constante da fronteira de conhecimento no setor farmacêutico. Nas seções seguintes serão apresentados os três principais estágios da conformação da indústria farmacêutica com destaque para os principais eventos inerentes a ela própria e aos atores envolvidos no sistema setorial farmacêutico.

## 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 da tecnologia aplicáveis diretamente em suas atividades, experimentou uma série de mudanças, o que 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 novas drogas 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, as ações individuais de muitas delas — fundamentadas em suas experiências científicas passadas — permitiram criar oportunidades inovativas que retroalimentaram o dinamismo do setor.

No princípio, as atividades de pesquisa da indústria baseavam-se inteiramente em métodos *serendipity*<sup>1</sup> que conseguiram criar importantes inovações como a penicilina e o aspartame. Ainda que esse proce-

---

1. O melhor sentido a ser dado ao termo *serendipity* é dado 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. 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, cujo acaso e incerteza são mais exacerbados.

dimento acidental esteja presente, hoje, o *serendipity* se apresenta como uma ferramenta 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, requer pelo menos quatro anos para produzir um único composto. Cada vez mais, os 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. Para se compreender o estágio vigente no desenvolvimento da indústria, uma tarefa interessante é avaliar o surgimento dela própria e a formação de suas principais empresas.

### *2.1. Estágios Iniciais — anos 1850 a 1945*

Antes da formação do que hoje chamamos de indústria farmacêutica moderna, lá pelos idos das últimas décadas do século XIX, o processo de descoberta de medicamentos era conduzido por famílias de pequenos farmacêuticos. Já na primeira metade do século XIX, a química analítica tornou-se a ferramenta utilizada para isolar componentes terapêuticos presentes nas plantas. O sucesso alcançado sob esse mecanismo aumentou as questões em torno de como disseminar e permitir que mais pessoas obtivessem acesso a 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 produzir em larga escala e sob padrões uniformes (Lacasa, 2003).

A primeira categoria engloba o mundo anglo-saxão, notadamente, Estados Unidos e Reino Unido, cuja pesquisa farmacêutica baseava-se na produção de medicamentos via extração e purificação de produtos naturais, derivados de origem humana e de plantas. A outra, incluía Alemanha e Suíça com suas pesquisas farmacêuticas assentadas na indústria química sintética. Nessa fase, estar na dianteira da indústria significava ter competências com a química sintética, e foi isso que permitiu à Alemanha dominar a indústria farmacêutica até a Primeira Guerra Mundial, ao produzir 80% do consumo global de produtos farmacêuticos (Malerba e Orsenigo, 2001). As empresas alemãs foram

beneficiadas com a emergência paralela do setor de corantes sintéticos que, além de atender a 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 e Orsenigo, 2001; Lacasa, 2003).

Desse modo, já em 1877, metade da produção mundial de corantes sintéticos teve origem na Alemanha e as empresas passaram a se diversificar e a produzir farmacêuticos, aplicando as mesmas tecnologias de 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, aumento das capacidades e da sofisticação do conhecimento científico e tecnológico construído com sintéticos; no entanto, estes eram aplicados também em produtos farmacêuticos, de modo que os farmacêuticos tradicionais foram substituídos 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 alavancaram os esforços para a fabricação de medicamentos. Por outro lado, nos EUA a conexão entre a indústria química e a geração de medicamentos era inexistente 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 se consolidava com suas duas diferentes abordagens de pesquisas, o que levou à criação de tradições tecnológicas. 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 com base naquela tecnologia.

Nessa fase, 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 foram feitas em laboratórios acadêmicos e em hospitais universitários. A participação das empresas químicas na busca de medicamentos limitava-se ao apoio, financiamento ou contratação de

alguns professores dedicados ao desenvolvimento de processos produtivos e comerciais de seus produtos.

Mas o movimento de mudança organizacional começou porque, no início dos anos 1920, nos Estados Unidos e na Inglaterra assistiu-se à pesquisa e posterior introdução de duas importantes descobertas: a penicilina e o primeiro sulfonamida (Prontosil).

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 dos sulfonamidas se difundisse rapidamente e passasse a ser explorada pelas divisões farmacêuticas das grandes empresas químicas (Achiladellis, 2001). Ainda que a sulfonamida tenha resultado de um projeto bem planejado de pesquisa e desenvolvimento, sua importância foi reduzida pela emergência de um antibiótico natural — a penicilina — descoberta por Alexander Fleming, em 1928, num laboratório acadêmico. Porém, como o composto específico da penicilina foi descoberto somente 9 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, por meio de colaborações entre vários laboratórios farmacêuticos, suplantando a 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 passariam a deter a maior fatia de mercado nos 25 anos seguintes. Nesse período estavam instituídas as estruturas que contribuiriam para a emergência do líder mundial em produtos farmacêuticos.

Como as empresas estadunidenses ainda estavam ingressando no setor, até a década de 1930 havia pouca P&D formal privada e os medicamentos disponíveis no mercado derivavam de produtos naturais ou dos conhecimentos criados na P&D da química orgânica. Ambas apresentavam baixos níveis formais de testes de segurança e eficácia. Ainda assim, o sistema setorial farmacêutico se conformou 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 antibióticos e sulfonamidas passou a incutir nas empresas uma gradual aceitação da medicina e da

farmacologia, de modo que as oportunidades abertas para imitação e aperfeiçoamento dos medicamentos representaram um ponto de inflexão na intensidade do conhecimento e numa aproximação mais consistente da indústria com as universidades.

Nos Estados Unidos, as universidades forneciam o conhecimento básico e o mais importante, abasteciam as empresas com profissionais altamente especializados para possibilitar que a pesquisa laboratorial pudesse ser produzida em larga escala, o que impôs um ritmo estável e sustentado de inovações. A interação entre as firmas também recebeu contribuições importantes e criou 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 aprimoraram 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 eram estabelecidos com outros agentes e tipos de estabelecimentos ingressantes no sistema setorial. As parcerias frequentemente envolviam importantes recursos e competências das firmas individuais, de modo a criar núcleos complementares de conhecimento que permitiam ingressar em novos mercados, ultrapassar as barreiras comerciais e desenvolver novos produtos.

Na indústria farmacêutica, as pesquisas realizadas conjuntamente entre os agentes do setor representam a possibilidade de maximizar os benefícios do *first movers advantages*. Isso porque os esforços cooperativos tendem a acelerar o processo de comercialização que, em indústrias de altas tecnologias, proporcionam auferir ganhos de fatias importantes do mercado ao bloquear a competição potencial. No setor farmacêutico, esses ganhos são dilatados, porquanto existe uma forte lealdade às marcas dos medicamentos tanto do segmento médico quanto dos consumidores.

Já o outro conjunto de empresas assumiu uma posição de seguidoras do primeiro grupo via imitação ou pequenas mudanças nos produtos

já disponíveis no mercado. Integram esse perfil Bristol-Myers, Warner Lambert, Plough, American Home Products e laboratórios de países como França, Itália, Espanha e Japão (Mckelvey e Orsenigo, 2001).

## *2.2. Segunda fase: consolidação das empresas líderes — anos 1945 a 1980*

O segundo período-chave da indústria começa logo após a Segunda Guerra Mundial e vai até o início dos anos 1980, quando o setor farmacêutico, assim como a maioria das economias, vive seus “anos dourados”.

Como mencionado, ainda durante a guerra, os governos dos Estados Unidos e do Reino Unido organizaram programas conjuntos de pesquisas, focados em desenvolvimentos científicos e em técnicas de viabilidade comercial. Mais de 20 empresas encamparam as pesquisas acompanhadas por departamentos de saúde e agricultura, além de universidades desses países. Com a chegada de novos atores neste cenário, constatou-se que a comercialização da penicilina representou um divisor de águas na formação e no desenvolvimento da indústria. Devido ao ambiente econômico-competitivo gerado durante a 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-se um período que seria, mais tarde, a característica da indústria: intensivos e focalizados investimentos em pesquisa e desenvolvimento.

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, o financiamento público à pesquisa era modesto, este alcançou níveis sem precedentes depois da guerra. 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 das empresas estadunidenses tornarem-se multinacionais em produtos e vendas (Mowery e Rosenberg, 1998).

Além disso, a intensificação do *Welfare State*, com destaque para os sistemas nacionais de saúde, propiciou um mercado promissor e regulado de medicamentos. Outra fonte de estímulos às pesquisas veio do escritório de patentes estadunidense, que, em 1945, concordou em fornecer proteção para patentes criadas com base em produtos naturais. Essa decisão foi de grande importância, uma vez que garantia que as empresas inovadoras não seriam fragilizadas pelo conjunto de outras mais voltadas à imitação. O arcabouço institucional que se formava em torno do sistema setorial farmacêutico permitiu às empresas estadunidenses estabelecer distintos esforços em P&D e em segmentos de atuação. Aquelas inovações focaram-se em antibióticos — o que gerou rendimentos elevados nas 3 décadas seguintes, ao mesmo tempo em que levou várias empresas imitadoras a se dedicarem também a esse segmento. As empresas líderes tornaram-se 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-se no 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. Foi nessa fase que as empresas estadunidenses gradualmente se juntaram ao núcleo dominante do setor farmacêutico em que se iniciou um estágio de aperfeiçoamento de competências que logo iria garantir a liderança inovativa da indústria. Na maioria dos outros países, empresas menores e menos inovativas prosperaram, fundamentadas na imitação, produção e *marketing* de drogas licenciadas ou de drogas sem patente.

Até os anos 1980, taxas de crescimento de dois dígitos era norma para a maioria das empresas que inovavam e a indústria como um todo se conformou como uma das mais lucrativas. Uma série de fatores estruturais favoreceu a elevada taxa de inovação e o desempenho econômico durante esse período. Um elemento importante foi a magnitude proporcionada pelos anos pós-guerra em termos de oportunidades de pesquisas para novas doenças, uma vez que até a descoberta da penicilina eram poucas as drogas que efetivamente curavam. Para cada grande área terapêutica, de antiinflamatórios a produtos cardiovasculares e para o sistema nervoso central, as empresas farmacêuticas encontravam um vasto e rico campo aberto para novas descobertas (*target rich environment*) (Malerba e Orsenigo, 2001). O outro elemento favorável ao desenvolvi-

mento da indústria, concomitante à existência de um ambiente propício à descoberta de novas drogas, foi um método de busca inventado pelas empresas, denominado *screening* aleatório. Sob esse procedimento, ainda que pesasse na época o baixo conhecimento biológico sobre a estrutura de doenças específicas, importantes classes de medicamentos foram disponibilizadas no mercado, como diuréticos e poderosos antibióticos. Atividades baseadas em *serendipity* se mostraram cruciais em termos de mecanismo de ação durante o *screening* aleatório principalmente porque a maioria das drogas não era ainda bem compreendida.

No entanto, esse método de busca mostrou, aos poucos, 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 freqüentes os casos em que, apesar do ambiente promissor, levavam-se semanas para encontrar um composto com propriedades terapêuticas, mas que, depois de sintetizado, apresentava efeitos colaterais inaceitáveis ou de difícil administração (McKelvey e Orsenigo, 2001).

Assim, o *design* de novos compostos ocorria de forma lenta, já que o regime de trabalho dependia do senso de intuição dos químicos que, ao avaliarem certa estrutura química, já sabiam um pouco sobre seus efeitos terapêuticos. Apesar da baixa produtividade, essa natureza de pesquisa e desenvolvimento ajudou a formar a estrutura de competição e de mercado da indústria farmacêutica, cujas empresas mais inovativas se tornavam mais lucrativas.

As empresas que integravam o setor nesse período eram capazes de desenvolver elevados níveis de conhecimento ao conduzir programas em massa de *screenings* que, ainda que fossem aleatórios, derivavam das capacidades organizacionais internas e de conhecimentos tácitos, o que dificultava o ingresso de novas entrantes mesmo que via imitação, obtendo, desse modo, 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 adaptavam 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 pesquisas conhecido até então. Milhares de novos princípios ativos foram introduzidos no mercado e importantes classes terapêuticas já haviam sido contempladas por esse método. Todavia, a introdução de medicamentos radicalmente novos era eventual e, quando esses produtos chegavam ao mercado, desfrutavam de taxas elevadas de crescimento. Isso acarretou a criação de distorção nos retornos da inovação, em que o alvo passou a ser o tamanho dos mercados e a distribuição intrafirma de produtos semelhantes com destino a vários países. As empresas passaram a depender de alguns *blockbusters*<sup>2</sup> com mercados crescentes e com base neles introduziram mais uma leva de medicamentos ‘semelhantes’ (Casper e Mataves, 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 mediante a concessão de patentes. Ser retardatário na indústria farmacêutica representa, de partida, uma perda, já que a imitação é custosa e difícil, além do tempo de espera pelo fim da patente representar uma competição direta com centenas de empresas de mesmo potencial. As empresas obtinham incentivos vindos de instituições externas, notadamente fornecidos pelas patentes, e criavam um círculo virtuoso de inovação, acompanhado por fortes competências internas, mesmo em empresas dedicadas apenas à imitação. Isso porque a competição centrava-se 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 às empresas garantiram a obtenção de importantes vantagens competitivas, já que era necessário organizar e controlar uma série de ativos complementares, como administração em larga es-

---

2. *Blockbusters* são medicamentos que vendem acima de US\$ 1 bilhão ao ano. Atualmente, desfrutam dessa condição 8 medicamentos.

cala de testes clínicos, *marketing*, distribuição e canais de comercialização (Malerba e Orsenigo, 2001).

A consequência dessa seleção é que a indústria farmacêutica se caracterizou por compreender um conjunto heterogêneo de empresas tanto em termos de orientações estratégicas quanto de capacidades inovativas. Empresas dos Estados Unidos e do Reino Unido mantiveram, desde então, uma orientação inovativa em produto e processo e em avanços incrementais. Foi durante a segunda fase, na qual o setor farmacêutico apresentava-se relativamente estável, que ele se tornou verdadeiramente internacional, com as maiores e mais inovativas empresas (alemãs, suíças e estadunidenses), de forma a estabelecer redes de cooperação com firmas locais mediante a comercialização.

### *2.3. Terceira fase evolutiva: o período da biotecnologia molecular*

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, o avanço do conhecimento, a partir dos anos 1980, associado à revolução molecular provocou uma transformação radical na natureza cognitiva e organizacional nos processos de aprendizado e de 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 que envolviam cientistas em várias disciplinas, além da criação de uma rede de alianças entre os diferentes atores ligados à indústria.

A partir de meados dos anos 1970, 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 empresas privadas de países desenvolvidos que, já no começo da década de 1980, superavam os do setor público. Por meio das pesquisas desenvolvidas *in-house*, as empresas tornaram-se capazes de obter e de 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 que envolvem incentivos financeiros e não-financeiros para atrair cientistas para os departamentos internos de P&D ou para firmar acordos de cooperação.

### *Ascensão da “nova” Biotecnologia*

Desde o final dos anos 1970, as atividades farmacêuticas tornaram-se ainda mais complexas devido às mudanças radicais na natureza do processo de inovação 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, na fisiologia, na 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. Ao aplicar esses dois componentes, essas novas firmas contribuíram para alterar características estruturais vigentes da indústria farmacêutica (Orsenigo, Pammolli e Riccaboni, 2001). Merece destaque a reorganização das atividades de P&D, a recomposição de capacidades organizacionais e inovativas, de modo a forçar as grandes empresas estabelecidas a centrarem-se em *core competences*, imprescindíveis para a singularidade imposta na descoberta de novos medicamentos.

A biotecnologia pode ser definida como uma parte do conhecimento científico que se dedica à aplicação de tecnologias em organismos vivos no processo produtivo (Pisano, 1991). Sob esta demarcação, a biotecnologia vem sendo usada desde a Idade da Pedra quando eram usados leveduras, enzimas e fungos na fermentação, para fazer vinho e pão, por exemplo. Costumeiramente, o ano de 1953 é tido como o marco científico da biotecnologia moderna, quando os cientistas Watson e Crick descobriram a estrutura da dupla hélice do DNA. No entanto, 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, ao se revelar, desde então, rápidos e ininterruptos melhoramentos tecnológicos.

Em 1973, o primeiro gene foi clonado com base em 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 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 (DNA<sub>r</sub>) (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. Esta prática, conhecida como fusão celular, é usada para produzir anticorpos monoclonais.

A engenharia genética, ao desenvolver-se, assumia a forma de um guarda-chuva capaz de abrigar um conjunto complexo de tecnologias e de disciplinas que usam o DNA recombinante (DNA<sub>r</sub>), 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 pudessem ser isolados, caracterizados, alterados e transferidos para outros organismos em quantidades, células e tecidos desejados.

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, mostrava-se 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 por meio da compilação em massa de experimentos paralelos de um grande número de microorganismos complementares entre si, mediante simulações computadorizadas e experimentos *in silico*. Isso foi possível graças à introdução de tecnologias de triagem biológica de alta velocidade e técnicas robotizadas de alta sofisticação como o *Combinatorial Chemistry e High Throughput Screening*.

Desse modo, é possível criar células em laboratório capazes de gerar proteínas específicas que, por possuírem uma estrutura molecular igual às versões naturais produzidas no corpo, têm elevado potencial para serem usadas como medicamentos terapêuticos (Pisano, 1991). Além da síntese de proteínas, as tecnologias que manipulam e ampliam consideravelmente os recursos e materiais genéticos podem ser aplicadas 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. É interessante observar que a vanguarda científica na biotecnologia foi promovida em universidades e institutos públicos de pesquisa, o que denota uma mudança no *locus* inovador. 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. 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 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 e Nooteboon, 2004).

### 3. Considerações Finais

Os avanços científicos 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 que, em boa medida, favoreceram as empresas farmacêuticas já envolvidas com a produção e pesquisa de medicamentos. À medida que a compreensão na conformação das doenças aumentou, novas áreas do conhecimento foram criadas para a aplicação e desenvolvimento das capacidades científicas obtidas com a química

orgânica e reforçadas pela biologia molecular, o que fortaleceu a expansão das grandes empresas farmacêuticas.

Embora a base do conhecimento se mantivesse calcada na 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 perdeu espaço para um processo de busca mais dirigido, guiado. O relativo abandono do método anterior ocorreu porque 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 mantiveram forte capacidade de absorção proporcionada por intenso P&D *in-house*, além de 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, os equipamentos e as novas tecnologias, como a bioinformática, ocorreu fora das empresas. Porém, as mudanças também foram endógenas, pois as firmas solidamente estabelecidas (*incumbents*) tiveram de 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 o custo da inovação.

A indústria farmacêutica tem passado por um intenso 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

personagens envolvidos que interagem entre si. Isto gerou uma complexa rede que permite que cada integrante se especialize numa área e/ou tecnologia particular ou em estágios específicos do processo de inovação.

O fluxo contínuo de conhecimento implica que deverá persistir uma interação próxima entre a descoberta, desenvolvimento e testes clínicos com alguns atores, principalmente, empresas de biotecnologia, que ligam, de algum modo, a pesquisa básica gerada em universidades às grandes empresas farmacêuticas. Entretanto, essas parcerias não envolvem simplesmente a transferência de conhecimento entre as diferentes instituições. Isso porque a manutenção da liderança inovativa pelas grandes empresas centenárias mostra que a P&D externa não é substituta, mas é um importante ativo complementar da pesquisa *in-house*. O processo de busca e de desenvolvimento de novos medicamentos requer integração de diferentes disciplinas, de técnicas, de rotinas e de 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. Isso significa que, ainda que as redes de pesquisas se consolidem, o que tende a ocorrer, elas estarão vinculadas (e muitas vezes submetidas) ao pequeno núcleo de empresas farmacêuticas líderes, que continuarão a se beneficiar das *first-mover advantages* e que tornará mais difícil a entrada de novos agentes.

#### 4. Referências Bibliográficas

- ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, N. (2001). The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry. *Research Policy*, v.30, p.535-88.
- CASPER, S.; MATRAVES, C. (2003). Institutional frameworks and innovation in the German and UK pharmaceutical industry, *Research Policy* v.32, n.10, p.1865-879.
- COCKBURN, I.; HENDERSON, R. (1996). Scale, Scope, and Spillovers: the determinants of research productivity in drug discovery. *RAND Journal of Economics*, v.27, n.1, p.32-59.
- \_\_\_\_\_. (1999a). The diffusion of science-driven drug discovery: organizational change in pharmaceutical research, *NBER Working Papers* 7359, National Bureau of Economic Research, Inc. Disponível em: <http://papers.nber.org/papers/w7359.pdf>. Acesso: 15 ago. 2002

- \_\_\_\_\_. (1999). Balancing Incentives: the tension between basic and applied research. *NBER Working Papers*, n. 6882, Disponível em: /http://papers.nber.org/papers/w6882.pdf . Acesso: 10 out. 2003.
- CHRISTENSEN, C. M. (1997). The innovators dilemma: when new technologies cause great firms to fail. Boston, Massachusetts, *Harvard Business School Press*.
- DOSI, G. (1984). *Technical change and industrial transformation: the theory and an application to the semiconductor industry*. London: Macmillan.
- DOSI, G.; TEECE, D.; WINTER, S. (1992). Toward a Theory of Corporate Coherence: Preliminary Remarks. In DOSI, G.; GIANNETTI, R.; TONINELLI, P. A. *Technology and enterprise in a historical perspective*. New York: Oxford University Press.
- FURTADO, J. (2000). Globalização das empresas e desnacionalização. In: LACERDA, A.C. (Org.). *Desnacionalização: mitos, riscos e desafios*. São Paulo: Contexto.
- GAMBARDELLA, A.; ORSENIGO, L.; PAMMOLLI, F. (2000). *Global Competitiveness in Pharmaceuticals. A European Perspective*, Report prepared for the Directorate General Enterprise of the European Commission.
- GILSING, V.; NOOTEBOOM, B. (2004). Co-evolution in innovation systems: the case of pharmaceutical biotechnology. *Eindhoven Centre for Innovation Studies*, v.4, n.9, May.
- HOPKINS, M. M. (1998). An Examination of Technology Strategies for the Integration of Bioinformatics in Pharmaceutical R&D Processes. p. 1-75, Brighton: SPRU, (*SPRU Electronic Working Papers Series*, No. 32).
- HULSE, J. H. (2004). Biotechnologies: past history, present state and future prospects. *Food Science & Technology* v.15, p.3-18.
- LACASA, I. (2003). *Understanding technology adoption in the German pharmaceutical industry*. DRUID Academy Winter.
- LACETERA, N. (2000). Corporate Governance and Innovation in the Pharmaceutical Industry: Some Further Evidence. *Working Paper Essay*, p.1-28.
- MALERBA, F.; ORSENIGO, L. (2001). 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.
- MALERBA, F. (2002). Sectoral systems of innovation and production. *Research Policy*, v.31, p.247-64.
- MATRAVES, C. (1999). Market Structure, R&D and Advertising in the Pharmaceutical Industry. *Journal of Industrial Economics*, vol.47, n.2, p.169-194.

- McKELVEY, M. e ORSENIGO, L. (2001). *Pharmaceuticals as a Sectoral Innovation System*. Paper prepared for the ESSY Project (European Sectoral Systems of Innovation) and within the Epris Project.
- NIGHTINGALE, P. (2000). Economies of Scale in Experimentation: Knowledge and Technology in pharmaceutical R&D. *Industrial and Corporate Change*, v.9, n.2.
- PISANO, G. P. (1991). The governance of innovation: vertical integration and collaborative arrangements in the biotechnology industry. *Research Policy*, v.20, p.237-249.
- ORSENIGO, L.; PAMMOLLI, F.; RICCABONI, M. *et al.* (1999). The dynamics of knowledge and the evolution of an industry network. Lessons from pharmaceuticals. *Journal of Management and Governance*, vol.1, n.2.
- ORSENIGO, L.; PAMMOLLI, F.; RICCABONI, M. (2001). Technological change and network dynamics: lessons from the pharmaceutical industry. *Research Policy*, v.30, p.485-508.
- RADAELLI, V. (2006). *A Inovação na Indústria Farmacêutica: Forças Centrípetas e Forças Centrífugas no Processo de Internacionalização*. Dissertação (Mestrado em Política Científica e Tecnológica) — Instituto de Geociências, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- SILVEIRA, J. M. F. J.; FUTINO, A. M.; OLALDE, A. R. (2002). O Desenvolvimento Recente da Biotecnologia e a Emergência de Novos Arranjos Tecnológicos e Financeiros. *Economia e Sociedade*, Campinas, v.11, n.1, p.129-165.
- TUSHMAN, M. L. and ANDERSON, P. (1986) Technological discontinuities and organizational environments. *Administrative Science Quarterly* 31, p. 439-465.
- ZUCKER, L. G.; DARBY, M. R. (1997). Present at the revolution: transformation of technical identity for a large incumbent pharmaceutical firm after the biotechnological breakthrough. *Research Policy*, v.26, p.429-47.