

Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D

Innovation for pharmaceuticals and drugs: state of the art in Brazil and R&D policies

Vera Maria da Motta Vieira
Pierre Ohayon

Resumo

O tema central do artigo é a inovação na indústria farmacêutica (IF), no que se refere ao processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos, utilizando-se como referência a rota de síntese química. Apontam-se alguns fatores a serem considerados no planejamento estratégico, para que uma empresa possa estabelecer um portfólio de projetos e construir seu *pipeline*, de modo a garantir o aporte regular de produtos inovadores. Apresenta-se o *Ciclo do Medicamento Inovador*, descrevendo-se as funções da pesquisa e desenvolvimento (P&D) farmacêutica. Apresenta-se, também, o modelo “*Design Racional de Drogas Mediciniais*” como um meio para acelerar os tempos para levar à comercialização um novo medicamento, e o estado-da-arte da P&D farmacêutica no Brasil; ou seja, o estágio tecnológico em que as empresas nacionais e laboratórios públicos produtores se encontram. Apontam-se as políticas industriais implementadas para o setor e ressalta-se a importância de fomentar a inovação na IF no Brasil. A metodologia de pesquisa utilizada foi a revisão de literatura; baseando-se também em um estudo de caso de um laboratório público produtor, além de dados levantados em pesquisas recentes de outros autores sobre a inovação tecnológica em empresas farmacêuticas brasileiras.

Palavras-chave: Inovação; Fármacos e medicamentos; Políticas de P&D; Brasil.

Na atualidade, a inovação tecnológica tem sido reconhecida como o fator diferencial na competitividade entre empresas e países. A Indústria Farmacêutica (IF) é baseada em ciência e se destaca como sendo uma das mais lucrativas. Inovar é vital para a sobrevivência das empresas neste setor industrial. Contudo, é um processo extremamente complexo, longo e caro: leva-se de cinco a 12 anos para se trazer à comercialização um novo medicamento. A descoberta de novos princípios ativos para medicamentos tem ocorrido, na maioria das vezes, “por acaso” (*serendipity*). O *desenho racional de drogas*, na última década, vem sendo apontado por alguns autores como o mais eficaz para chegar às inovações e vem se consolidando como modelo para acelerar os tempos da pesquisa e do desenvolvimento de produtos, apesar do aumento das exigências e requisitos regulatórios por parte das agências governamentais.

O processo de inovação na indústria farmacêutica é que conforma a dinâmica competitiva do setor. Expressa-se através de diversas atividades e “funções” complexas, que interagem entre si, em um processo de idas e vindas simultâneas. A noção de que as atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) obedecem a uma seqüência linear, que vai desde a pesquisa básica à

pesquisa aplicada; desta, ao desenvolvimento tecnológico; e deste, finalmente, ao produto de uso prático já não é a melhor descrição do que ocorre no processo de inovação no mundo real (SCHWARTZMAN, 2001). A literatura especializada, sobretudo sobre a experiência japonesa, sugere a existência de uma seqüência invertida (CORIAT, 2000), que tem início com atividades de busca de demanda (ouvindo o consumidor e avaliando o mercado), criando ajustes no sistema de produção e culminando no desenvolvimento de pesquisa básica e experimental, podendo resultar em inovação de produto, gerando novos aprendizados – traduzidos em domínio de competências para a criação de inovações mais complexas e oportunas.

As estratégias para inovar das grandes empresas têm mudado: não é mais a *verticalização* o padrão competitivo dominante. Terceirizam-se tanto as etapas da produção, como também são buscados ativos tecnológicos complementares, através de parcerias com outras empresas. Saber relacionar-se com outros agentes é uma competência essencial na obtenção de investimento, assim como para suprir os *gaps* de competências tecnológicas.

O artigo está assim organizado: no item 2, discute-se o que significa “inovar” na indústria farmacêutica e a diferença entre invenção e inovação. No item 3, apresentam-se os estágios tecnológicos (necessários a um país dominar para que um novo medicamento chegue a ser comercializado), a cadeia produtiva e a curva de valor na IF. No item 4, discutem-se alguns fatores a serem considerados para uma empresa desenvolver um planejamento estratégico factível e para que possa estabelecer um *portfolio* de projetos e construir seu *pipeline*, para garantir o aporte regular de produtos inovadores. No item 5, apresentam-se as funções da pesquisa e desenvolvimento (P&D) farmacêutica, através do *Ciclo do medicamento inovador*. No item 6, analisa-se o modelo de *design* racional de drogas medicinais. No item 7, traça-se o estado-da-arte da P&D farmacêutica no Brasil (estágio tecnológico em que as empresas nacionais e laboratórios públicos produtores se encontram). Finalmente, à guisa de conclusão, no item 8, analisam-se as políticas industriais e enfatiza-se a necessidade do Brasil fomentar a inovação na IF.

A inovação na indústria farmacêutica

A inovação na IF possui características específicas e diferenciadas dos demais setores industriais. A P&D tem um peso específico na lucratividade do setor e são os medicamentos inovadores que trazem, de fato, novos mercados e lucros extraordinários. Assim, inovar constitui o principal fator de sobrevivência para as empresas industriais que operam no mercado. Os vencedores no mercado global têm sido as firmas que têm demonstrado ter uma resposta imediata, rápida e flexível em inovação de produtos, junto com a capacidade gerencial para efetivamente coordenar e reposicionar suas competências internas e externas.

Invenção e inovação: qual a diferença?

O conceito de inovação tecnológica está ligado à introdução de um novo produto ou novo processo industrial; e, sobretudo, à idéia de sua introdução no mercado, sem o que não há inovação. Tidd et al. (1997) trazem inúmeras explicações sobre as diferenças entre estes conceitos. Os autores enfatizam o fato de que, se uma invenção não é desenvolvida para fins de apropriação comercial, ela termina caindo no esquecimento e não melhora a qualidade de vida das pessoas. Ou seja, **uma invenção deve ser apropriada comercialmente para obter valor de uso e se tornar uma inovação.**

No caso da indústria farmacêutica, inovar significa disponibilizar comercialmente para o consumo humano um novo medicamento para o tratamento de doenças. Descobrir um novo princípio ativo, ou uma nova molécula, é uma *invenção* de uma nova entidade química, mas somente será uma *inovação* quando tiver sua eficácia comprovada no combate a uma doença, e seu consumo for viabilizado através de um novo medicamento colocado no mercado.

A origem de uma nova droga geralmente é traçada pelos esforços colaborativos e decisões tomados entre financiadores, executivos e cientistas, dentre outros profissionais do corpo diretivo de uma empresa ou de um aglomerado de empresas. As idéias para uma nova droga medicinal são o resultado direto da avaliação das necessidades e oportunidades de mercado, em uma dada área terapêutica. O desenvolvimento de novos produtos se dá de forma simultânea e imprevisível, em complexos científico-tecnológicos organizados em rede, que incluem todas as etapas relevantes da cadeia de geração-produção de conhecimentos e de produtos. A inovação na indústria farmacêutica se expressa, também, com tarefas de desenvolvimento de melhorias. Muitas vezes os produtos têm roupagens novas ou alguma agregação de valor (por exemplo, melhor absorção pelo organismo) sem apresentarem novidades terapêuticas: a isso chamamos de **inovações incrementais.**

O desenvolvimento de uma nova molécula que contém um princípio ativo que pode servir de base para um novo medicamento a ser patenteado pode vir a tornar-se uma **inovação radical.** Esse processo consiste de diversas fases, muito sofisticadas, como veremos em detalhe.

Competências para inovar

A inovação na indústria farmacêutica se expressa através de diversas atividades, não apenas relacionadas com a P&D de um novo princípio ativo. Exige um conjunto complexo de atividades que são desenvolvidas simultaneamente e interagem entre si. A inovação não é um processo linear, seqüencial, embora pressuponha certo ordenamento. É um processo sistêmico,

exigindo a concorrência de várias ações multidisciplinares e específicas, tais como competências dos **meios, organizacionais tecnológicas/produativas e relacionais** (MUNIER, 1999), que contribuem, dentre outros fatores, para conformar o padrão de competitividade de uma empresa. Deve-se ter presente, portanto, que inovação e pesquisa e desenvolvimento (P&D) não são sinônimos, embora sejam muito ligadas, e uma (P&D) seja a condição necessária – mas não suficiente – da outra (inovação).

Uma tentativa de classificar produtos inovadores na indústria farmacêutica

Para clarear o sentido do que seja um produto inovador, Santoro (2000) nos apresenta uma classificação das inovações de produto na indústria farmacêutica, **a partir da rota de síntese química** e à qual fizemos adaptações, a saber: (i) identificação (*screening*) de nova substância ativa (**novo princípio ativo**) – **descoberta**; (ii) obtenção de nova molécula derivada de análises estrutura-atividade (nova entidade química; **novo fármaco**) – **invenção**; (iii) nova formulação farmacêutica/composto (**novo medicamento**) – **inovação radical**; (iv) desenvolvimento de novo princípio ativo ao redor de estrutura química já conhecida (*me too*) – **inovação incremental**; (v) novas indicações de uso para entidades químicas já conhecidas (**novo alvo**) – **inovação incremental**; (vi) novas associações de formulações (**três em um**, por exemplo) – **inovação incremental**; (vii) duplicação de produtos já comercializados (**genérico ou similar**) – mera **cópia** do composto, a menos que agregue algum valor, como por exemplo, a introdução de um novo excipiente para melhorar a absorção do medicamento pelo organismo.

A inovação mais importante no setor farmacêutico ocorre no desenvolvimento do produto, para o qual há uma busca permanente por aumento de eficácia, segurança de uso e redução dos efeitos colaterais. Esse processo sobrevém pela mudança das características do fármaco, para torná-lo mais eficaz e para que provoque menos efeitos adversos ou colaterais; e por mudanças na composição dos outros componentes da formulação, para potencializar a ação do fármaco, tais como alterar a velocidade de sua liberação no organismo (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003).

Estágios tecnológicos, cadeia produtiva e curva de valor na indústria farmacêutica

A competitividade no setor farmacêutico passa pelo domínio de estágios tecnológicos (descoberta, desenvolvimento, produção e comercialização de novos produtos). Mas não somente isso: a articulação entre os diferentes estágios tecnológicos é um componente fundamental na estratégia de crescimento e competição das empresas, assim como a inserção internacional. A capacidade tecnológica ou domínio desses estágios é o que determina a maturidade industrial – o padrão tecnológico da indústria farmacêutica em um dado país – e sua

inserção competitiva. Em outras palavras, o que conta para a competitividade da IF é a competência para descobrir novas substâncias com capacidade terapêutica; reside, portanto, nas atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos.

A capacidade de realizar a descoberta de uma nova molécula com potencial terapêutico (princípio ativo) é a competência tecnológica mais avançada. As tecnologias de produção industrial, tanto de fármacos como especialidades farmacêuticas, como de comercialização e marketing não são difíceis de dominar, em termos de grau de complexidade tecnológica. Uma boa maneira de se entender a estrutura da indústria farmacêutica é a partir da proposta de classificação dos seus estágios tecnológicos evolutivos, apresentada a seguir (FRENKEL, 1978; QUEIROZ; GONZÁLEZ, 2001).

Estágios tecnológicos na indústria farmacêutica

Os estágios tecnológicos são basicamente quatro, a saber: (i) Estágio I – Pesquisa e Desenvolvimento (P&D); (ii) Estágio II – Produção de Farmoquímicos; (iii) Estágio III – Produção de Especialidades Farmacêuticas; e (iv) Estágio IV – *Marketing* e Comercialização das Especialidades Farmacêuticas.

No Estágio I, encontram-se países desenvolvidos, onde há capacidade para realizar todas as etapas, desde a pesquisa básica, ou seja, pesquisa química para isolamento e desenvolvimento de novas moléculas, até a comercialização de medicamentos. Os países no Estágio II são aqueles que têm razoável capacidade industrial de química fina, produzindo seus insumos. O Estágio III é realizado em países que possuem uma razoável capacidade de formulação de medicamentos e domínio de atividades produtivas, mesmo quando importam praticamente a totalidade das matérias-primas de que necessitam. O Estágio IV não exige nenhuma capacitação produtiva e pode ocorrer mesmo em pequenos países, sem produção farmacêutica local, onde até os medicamentos finais são importados, restando às empresas apenas as atividades de comercialização.

Os países que dominam os dois primeiros estágios são os que estão na vanguarda da investigação química e farmacológica e que lograram um amadurecimento tanto na investigação acadêmica, como no aparelho regulatório estatal, como é o caso dos EUA, do Reino Unido e da Alemanha. A incorporação de cada um desses estágios implica na transposição de significativas barreiras, tanto econômicas como institucionais, necessitando o apoio de políticas de médio e longo prazo, governamentais e empresariais (FRENKEL, 2002).

As grandes empresas farmacêuticas multinacionais dominam todos os estágios; embora a P&D não se dar, na maioria dos casos, sobre uma mesma base territorial. Esse vital encadeamento faz com que o domínio dos dois primeiros estágios, por parte das grandes

empresas, dê a elas a vantagem para manter uma posição fortemente competitiva no mercado global. Geralmente, os dois primeiros estágios são centralizados nos países de origem. A centralização da pesquisa ocorre por razões estratégicas, de acordo com Palmeira Filho e Pan (2003): (i) pela proximidade do centro de decisão; (ii) pelo sigilo que é necessário no período anterior ao registro da molécula, em que se trabalha com algumas poucas e com grande probabilidade de se transformarem em fármacos; (iii) pela necessidade de aproveitamento de economias de escala na P&D; e (iv) pela infra-estrutura técnica e econômica dos países desenvolvidos.

O insumo do medicamento patenteado é altamente estratégico para evitar os *seguidores*; e o domínio da rota de sua obtenção se constitui em uma barreira de entrada no mercado. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, de uma maneira geral as empresas, tanto nacionais como subsidiárias das multinacionais, atuam apenas nos estágios tecnológicos III e IV. Dessa maneira, a articulação da cadeia produtiva, ou seja, a integração dos últimos com os primeiros estágios, passa a ser um elemento fundamental no processo de competição. Assim, fabricar medicamentos com matéria-prima adquirida é um estágio tecnológico elementar na indústria farmacêutica; ter competência para criar a própria matéria-prima já é um estágio tecnológico avançado. Atingir esse estágio – que resulta no patenteamento de um novo fármaco e do processo de sua obtenção – corresponde a um objetivo estratégico de qualquer país, seja do ponto de vista econômico, seja social ou político. “Nenhuma nação pode prescindir do *know-how* dos medicamentos essenciais à saúde de sua população” (BARRAGAT, 2001).

A cadeia produtiva na indústria farmacêutica

Segundo Frenkel (2002), a cadeia produtiva da indústria farmacêutica envolve fornecedores/supridores, prestadores de serviços externos, atacadistas, varejistas, além de exigir a concorrência de especialistas (técnicos em computação, pesquisadores, médicos, biólogos, químicos, bioquímicos, engenheiros, físicos, entre outros); e domínio de mecanismos de propriedade intelectual, registro e certificação, acordos e parcerias estratégicas. Cada vez mais, a multidisciplinaridade e a intercambialidade estão presentes no processo de inovação e produção farmacêutica.

As estratégias de investimentos em P&D praticadas pelas empresas multinacionais priorizam a obtenção de princípios ativos (fármacos) ao invés dos produtos finais (medicamentos), pois é **o monopólio da tecnologia de fabricação do fármaco que traz lucros extraordinários às empresas, na medida em que esse componente representa 70 a 80% do preço final do medicamento**. Nos países em desenvolvimento, há uma clara separação entre a indústria de base (farmoquímica) e a farmacêutica. A estratégia principal das empresas

multinacionais é utilizar o poder de mercado para fixar e manter, de forma consistente, e durante o maior tempo possível, os preços acima dos níveis competitivos (SCHERER; ROSS, 1990). Este poder decorre das excepcionais vantagens competitivas (tanto absolutas, quanto relativas) que as empresas líderes obtêm em relação aos seus competidores. Entre as vantagens absolutas que elas detêm estão a capacidade de efetuar elevados gastos em P&D, o *know-how*, as patentes e a integração vertical com o segmento farmoquímico. Entre as vantagens relativas, estão as marcas e o marketing junto aos médicos e farmacêuticos.

A curva de valor farmacêutica

A experiência tem demonstrado que, além de empreendimento de custos elevados, a atividade de P&D no setor farmacêutico é de grande incertezas e riscos, ensejando a seus protagonistas a tendência à adoção de um comportamento tecnológico imitativo. Se “imitar” garante às empresas se manterem temporariamente nos mercados domésticos, é insuficiente para se estabelecerem no mercado global. A “entrada” de empresas no mercado global só acontece mediante inovações tecnológicas que lhes dêem sustentação, sendo impossível manterem-se na “curva de valor” sem P&D. A posição de uma companhia é absolutamente crítica em relação a esse processo, tendo em vista seus lucros potenciais (BARTLETT; GHOSHAL, 2000). Em estudos empíricos realizados por esses autores, especialmente sobre a RAMBAXI indiana, demonstram que até é possível para os *late movers* realizarem o *catching up* ou o *leapfrogging*,¹ apesar de não disporem do mesmo volume de recursos das grandes empresas para investir em P&D. Inovar é condição necessária, mas não suficiente para se manter no mercado internacional. Outros fatores como confiança na organização (imagem), clareza de propósitos, capacidade de aprendizado constante, liderança e criatividade (*design e marketing*) de seus profissionais e dirigentes, dentre outros atributos, são necessários. Segundo os autores, “ingressar na festa global é como uma performance no trapézio sem rede de proteção”. O *catching up* é considerado como uma questão relativa à velocidade na corrida competitiva, ao longo de um caminho fixado; e a tecnologia é compreendida como um processo unidirecional, cumulativo (evolutivo). Os *late movers* saltam, criam suas próprias trajetórias tecnológicas (*path creating; path skipping; path following*). Para Kim (1999), as competências tecnológicas se referem à habilidade de fazer uso do conhecimento tecnológico.

Para crescer na curva de valor é preciso inovar continuamente (FIG. 1). A distribuição na curva de valor é formada por um considerável grau de forças que estão sob controle, até que surja alguma companhia que, quase sempre, se desempenha fora do curso que vem sendo

¹ A eficiência na fabricação, marketing, logística, sucesso em vendas no mercado pode angariar para uma firma as condições necessárias para investir em P&D.

trilhado durante muitos anos, rompendo paradigmas e desestruturando todo o equilíbrio anterior (CHAMPION, 2001). Um novo conhecimento científico ou tecnológico pode rapidamente transformar o cenário competitivo. Para entender tais forças, é preciso procurar avaliar o que veio antes; e imaginar como será conformado o que virá depois. Ou seja, é imprescindível acompanhar a trajetória tecnológica, por que passa uma empresa e/ou um país, e como ocorre o processo de aquisição e acumulação de competências.

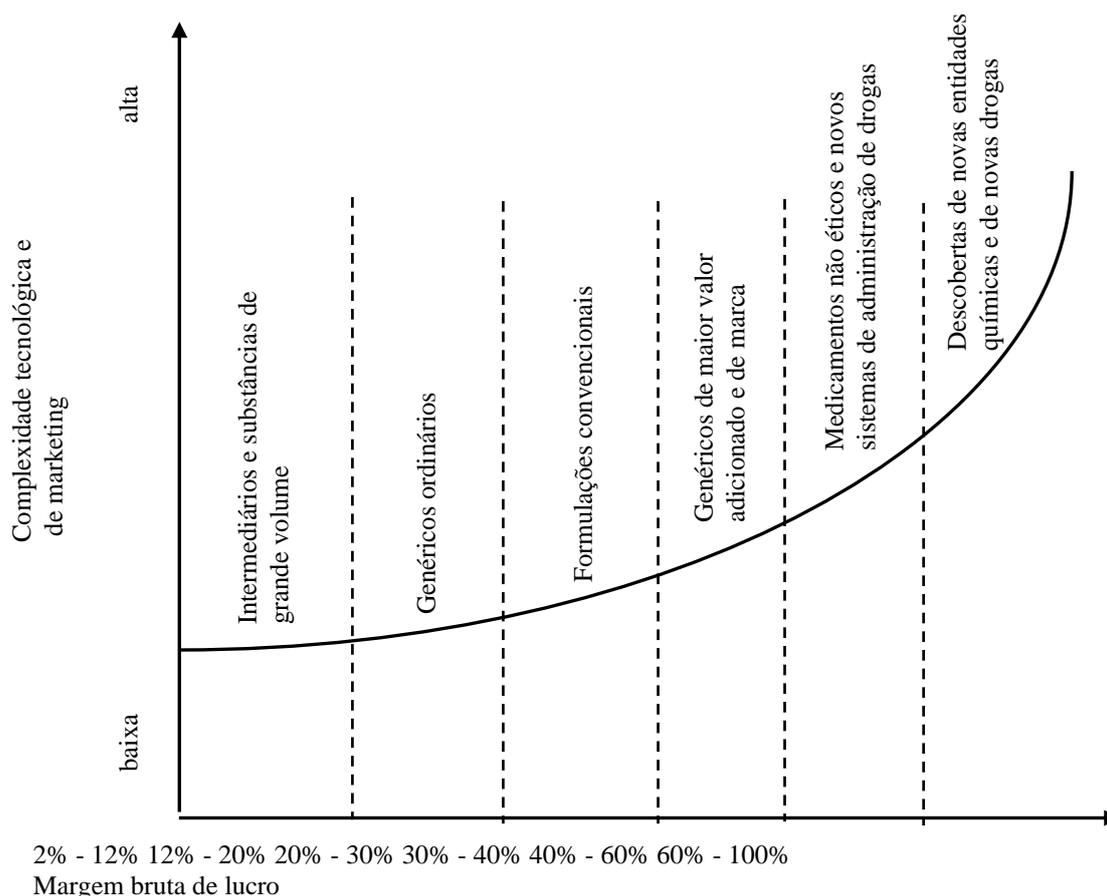


FIGURA 1 – A curva de valor da indústria farmacêutica
Fonte: Adaptado de Bartlett e Ghoshal (2000).

Assim, percebe-se que a indústria farmacêutica só se viabiliza em grande escala e dentro de uma lógica internacional. Daí a necessidade de as empresas domésticas se lançarem no mercado internacional. Segundo Queiroz (1993) os padrões de inovação e difusão tecnológica na indústria farmacêutica impõem dificuldades extremas para os *latecomers*, que tenham pretensão de competir globalmente. Existem barreiras pesadas de capital e de conhecimento acumulado para se tornar um inovador, além de barreiras institucionais (como o sistema de patentes),² que

² A legislação nacional e internacional sobre patentes é complexa e baseada em uma convenção denominada TRIPs (*Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*) que estabelece em princípio que as patentes de medicamentos devem ser protegidas durante 20 anos. Esta determinação foi adotada pelo Brasil a partir de 1996, quando foi aprovada a nova Lei das Patentes.

bloqueiam a imitação e levando a uma “reserva de mercado e a uma divisão internacional do trabalho” (HASENCLEVER et al., 2000).

Planejamento da P&D: *portfolio* de pesquisa e *pipeline*

As companhias farmacêuticas comprometidas com a geração de novos compostos estão sempre em busca de parcerias para dividir os riscos e incertezas. A pesquisa de novas entidades químicas é cara e lenta, e a chance de sucesso de apenas um projeto é muito baixa e rara. Assim que o novo composto é encontrado, em uma combinação ideal de ingredientes, a companhia necessita desenvolver estudos de viabilidade econômica e considerar, sobretudo, o tamanho do mercado e os meios para angariar financiamentos e competências (THORNBUR, 1994).

Antes mesmo de se lançar a produzir inovações, a empresa ou instituição de pesquisa deve fazer uma série de considerações preliminares, avaliativas. A primeira delas é a definição do *portfolio* de projetos. Para estabelecer um *portfolio* de projetos de pesquisa, é precioso antes tomar consciência de que a competição será em bases internacionais, e que o projeto deverá ser pesquisado, com a quantidade de recursos e qualidade de especialistas e equipamentos tais que ele tenha chance de abater os competidores, igualmente na novidade do tratamento e na rapidez de sua introdução no mercado. Também deverá ter condições de manter a empresa em condições de lançar novos projetos continuamente (*pipeline*), simultaneamente aos desenvolvimentos destes, porque não basta apenas entrar no mercado; é preciso criar inovações constantemente para manter-se competitivo (BARTLETT; GHOSHAL, 2000). Não é por acaso que as despesas em marketing, incluindo os *lobbies*, são mais altas do que as de P&D.³ Enquanto essas considerações são feitas, as pressões provenientes dos financiadores para a definição de qual será o *portfolio* e sua previsão de expansão (em quais classes terapêuticas), limites, bem como a avaliação dos riscos associados, deverão exigir capacidade negocial e de coordenação (governança corporativa) para lidar com uma série de agentes, por parte dos tomadores de decisão, (assessores, corpo diretivo e acionistas). Assim, para decidir o número e o equilíbrio dos projetos que irão compor um programa de pesquisa, será necessário levar em conta os diferentes riscos associados a cada tipo de escolha estratégica, além dos prazos e as condições de financiamento. Considerando a atração de uma singular área de doença como sujeito da pesquisa, é preciso também levar em conta os aspectos: médico, científico e comercial e, especialmente, o sistema de distribuição e comercialização do futuro produto.

Para um programa de pesquisa ser muito bem delineado, com pesquisas promissoras e idéias atrativas, tem que dispor igualmente de infra-estrutura e recursos disponíveis para realizá-

³ O investimento em P&D está em torno de 10 a 15% do faturamento anual das empresas, enquanto que com marketing e comercialização chegam a ultrapassar os 26% (PhRMA, 2004).

lo, especialmente recursos humanos em quantidade e qualidade, necessários aos propósitos do programa, inclusive com experiência internacional.

Atualmente, devido à rigidez dos controles governamentais de segurança e regulatórios, há um aumento crescente dos custos da pesquisa e desenvolvimento de novas drogas. Seria o caso, então, de considerar se o mercado tem tamanho suficiente (escopo) justamente para remunerar estes custos, e quais as chances de retorno do investimento, antes que a patente do produto expire.

Se a companhia está em posição de selecionar um grupo de programas de pesquisa e um grande número de projetos, pode alcançar certo equilíbrio no *portfolio*, através do estabelecimento de critérios de seleção.

O balanceamento da agenda de pesquisa e a avaliação de todos os fatores envolvidos são muito importantes para evitar os *sunk costs* – custos dos descartes. É preciso considerar como estes fatores influenciam na probabilidade da droga candidata selecionada para o desenvolvimento se tornar um produto de sucesso. O desafio é muito grande. Mas planejar é fundamental para diminuir os riscos e as perdas.

Assim, vimos que ter competência para conduzir as próprias pesquisas e desenvolvimentos é necessário e decisivamente importante para empresas farmacêuticas, tanto para a manutenção e extensão de sua capacidade de inovar, como para sua competitividade.

A P&D de novos medicamentos envolve requerimentos específicos (competências) para o seu domínio. Para melhor se entender a grandiosidade e a complexidade deste processo e as competências necessárias para realizá-lo, utilizar-se-á um modelo adaptado dentre tantos disponíveis na literatura, a que chamaremos de “Ciclo do medicamento inovador”.

O Ciclo do medicamento inovador

O *Ciclo do medicamento inovador* discrimina cinco funções, que estão inseridas naqueles grandes estágios classificatórios apresentados anteriormente na cadeia farmacêutica: (i) pesquisa básica, (ii) desenvolvimento (função técnica/farmacêutica, que compreende a pesquisa toxicológica – também chamada pré-clínica, farmacológica – ou galênica, e pesquisa clínica); (iii) produção (desenvolvimento em escala piloto e industrial); (iv) regulatória; e (v) de marketing e comercial (FIG. 2).

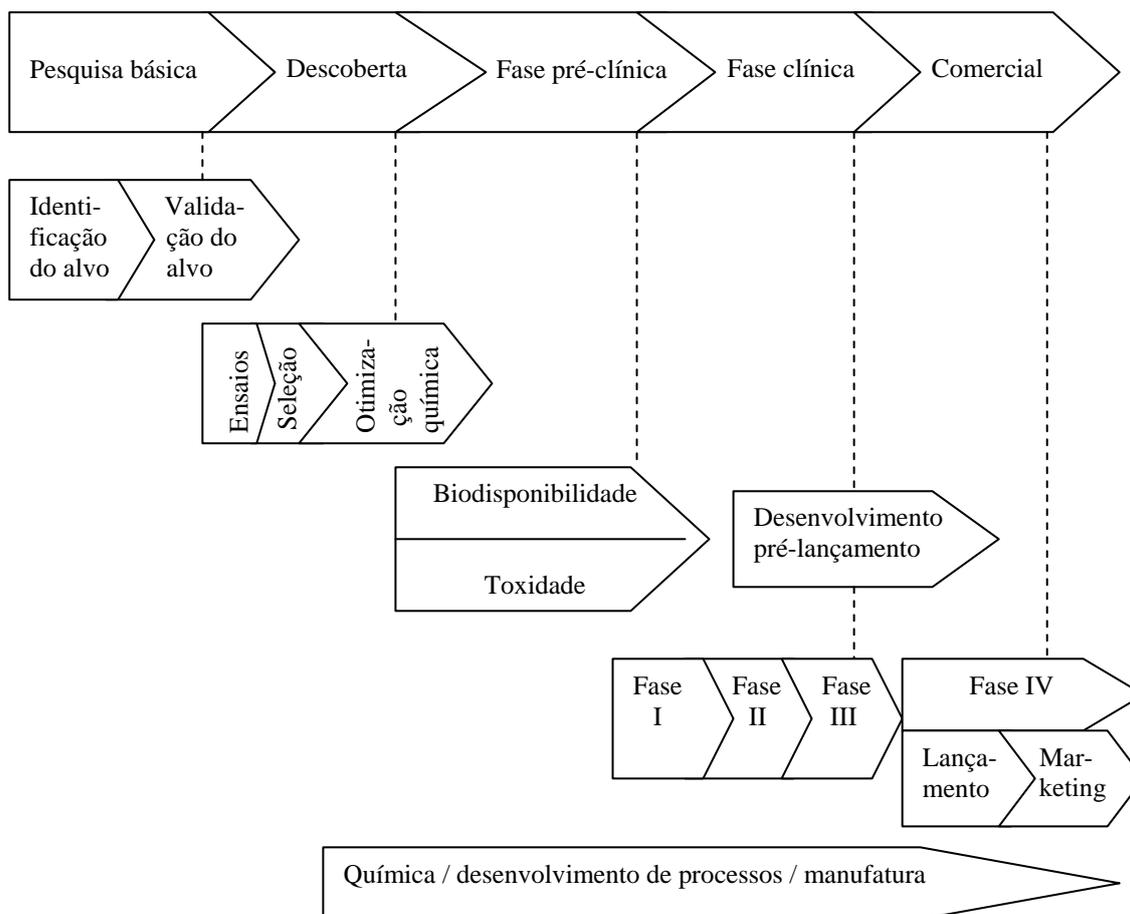


FIGURA 2 – Cadeia de pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos

Fonte: *The Pharma R&D Values Chain*. In: Global Alliance for TB Drug Development. The Boston Consulting Group, 2000.

Funções da P&D farmacêutica

Como já foi dito, o processo de trazer à comercialização um novo medicamento se inicia com a descoberta de uma nova molécula com efeito terapêutico, conhecida como NEQ – nova entidade química (ou NCE – *New Chemical Entity*). A função pesquisa compreende as fases de *screening* e de desenho molecular e estudos farmacológicos em busca de uma molécula promissora; e, função desenvolvimento, as fases que compreendem os estudos toxicológicos, clínicos de eficácia e segurança até o patenteamento do fármaco.

(i) Função pesquisa básica: a descoberta do alvo

Após eleger uma doença-alvo, que apresente mercado atrativo para o novo medicamento que se pretende, iniciam-se as atividades de pesquisa básica – o chamado *screening* de novas moléculas. Servem para determinar um grupo de moléculas ou uma molécula “promissora”, ou seja, que tem grande potencial de interação com o alvo, e que será objeto do desenvolvimento

futuro. Fica claro porque grande parte dos gastos em P&D é empregada em avaliar e testar substâncias que, no final das contas, serão descartadas. Estima-se que 75% dos custos de desenvolver um novo remédio são usados para cobrir os testes de todas as moléculas potenciais descartadas. Mas a descoberta de uma única substância ativa é um grande achado, pois com certeza, se bem conduzido o desenvolvimento do medicamento, trará lucros extraordinários à empresa, remunerando largamente todos os investimentos realizados.

(ii) Função desenvolvimento

Internacionalmente, o processo de desenvolvimento de um medicamento obedece a um conjunto de procedimentos padronizados pela FDA (*Food and Drug Administration*), autoridade regulatória americana que exige a pesquisa clínica para aprovar um produto inovador. Após a síntese e purificação de uma nova substância candidata a medicamento, são realizados os testes pré-clínicos, que envolvem técnicas laboratoriais e de experimentação em animais. A etapa seguinte compreende os testes clínicos, ou seja, experimentos em seres humanos, os quais só podem ser realizados mediante autorização da agência regulatória nacional e sob os padrões determinados pelas Comissões de Ética (CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, no caso brasileiro).

A pesquisa em laboratórios para a formulação de novos medicamentos focaliza-se no desenvolvimento de formulações que devem ser compatíveis com as propriedades da nova droga, ou seja, na formulação ideal para tratar a doença que está sendo visada, servindo posteriormente como meta para a formulação das indicações da droga (mais fácil de usar e administrar, tanto da perspectiva do paciente quanto do médico).

A função desenvolvimento inicia-se após o patenteamento da substância ativa e de seu processo de obtenção, pois não tem sentido iniciar um desenvolvimento que não tenha viabilidade comercial. Pressupõe-se que para se iniciar o desenvolvimento de um novo medicamento já estejam definidos os meios (parcerias estratégicas, investimentos necessários para realização ou contratação de firmas para os testes).

(iii) Função regulatória

O grande gargalo da P&D farmacêutica é a pesquisa clínica, não pela complexidade tecnológica que envolve, mas pelos longos tempos e custos. Os experimentos em seres humanos só podem ser realizados mediante autorização da agência regulatória nacional. Uma empresa procurando testar uma nova entidade química em seres humanos nos EUA, por exemplo, deve primeiro obter do FDA uma autorização “*Investigation of New Drugs – IND*”. O tempo de aprovação de um novo medicamento é longo. Para cada uma das três fases que compõem os

testes clínicos, observa-se a seguinte média de meses para aprovação (SCHERER, 2000): (i) 15,5 meses para a Fase I – Administração em pequeno número de voluntários saudáveis para testar a absorção, metabolismo e (sob variadas dosagens) a toxicidade; (ii) 24,3 meses para a Fase II – Administração de uns poucos a 10 dezenas de pacientes com a doença para serem tratados; (iii) 36 meses para a Fase III – a droga é administrada em testes duplos cegos em finalmente duas grandes amostras de pacientes com a doença. Os testes de toxicidade de longo prazo são conduzidos em paralelo.

(iv) Função produção

A interligação entre o primeiro e o segundo estágio (ou seja, entre o Estágio 1: P&D de Novos Fármacos e Estágio 2: Produção Industrial de Fármacos) consiste de estudos para a obtenção de processos de produção em escala industrial, procurando aumentar o seu rendimento. Procede-se à otimização do produto, o chamado *scale up*, passando da etapa de pesquisa experimental, da bancada laboratorial, para a utilização de planta-piloto, até se conseguir elevar os níveis de produção para a escala industrial. Nesta fase, é indispensável analisar, além dos aspectos técnicos, os referentes à exequibilidade econômica da produção, com base nas necessidades das diferentes substâncias que vão entrar na produção de medicamentos para uso humano.

A produção industrial de fármacos tem as seguintes características: (i) os lotes são dimensionados como medida preventiva, em pequenas quantidades, tendo em vista a necessidade de terem que ser isolados em caso de qualquer problema de contaminação; (ii) a produção é intermitente, ajustando-se às características da demanda; (iii) as plantas de fármacos são geralmente multipropósito, já que se podem utilizar seus equipamentos na produção de diversos produtos.

A **produção de fármacos** exige altos investimentos em tecnologia, em instalações (sofisticadas plantas-piloto) e em recursos humanos altamente qualificados, ainda que não cheguem a serem tão elevados como no primeiro estágio (da pesquisa básica). Já a **produção industrial de especialidades farmacêuticas** (ou medicamentos) consiste em atividades típicas de transformação, ou seja, elaboração de produtos em suas diversas formas farmacêuticas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, suspensões, injeções, soluções parentais, supositórios etc.). O nível de complexidade que esta atividade requer é inferior às etapas anteriores; e a pesquisa propriamente dita tem como um dos objetivos obter novas apresentações, formulações, dosagens, buscando desenvolver formas mais apropriadas de apresentação de produtos conhecidos. Essas atividades são típicas da indústria farmacêutica, enquanto que no primeiro caso (produção de fármacos) é típica de indústrias farmoquímicas.

(v) Função marketing e comercialização

O quarto estágio tecnológico consiste de atividades de marketing e comercialização. É considerado como o mais caro pelas características especiais que adquire a propaganda das especialidades farmacêuticas e por precisar de recursos de linguagem técnica diferenciados (BERMUDEZ, 1995). Estas dificuldades fazem com que a propaganda seja elaborada não por agências de publicidade, mas por departamentos das próprias indústrias. Por outro lado, tendo em vista o contingente de pessoal alocado nesta atividade e o custo comprometido, este estágio é considerado como o mais importante em termos competitivos da indústria farmacêutica. Os investimentos são relativamente altos se comparados aos estágios anteriores, ainda que nestes se incorra em grandes gastos com recursos humanos, equipamentos de última geração e custos da experimentação.

Segundo o Panorama Setorial da Gazeta Mercantil (CALLEGARI, 2000), os gastos em distribuição e propaganda para a classe médica e para os produtos vendidos nos balcões das farmácias podem representar mais da metade do preço do medicamento para o consumidor final.

Ultimamente tem-se observado uma mudança importante na estratégia de marketing dos produtos novos nos mercados em geral, incluindo o do nosso País. Os novos medicamentos, mesmo que sejam de uso exclusivo com receita médica, têm seus lançamentos precedidos de grandes campanhas na mídia, para a população em geral, ao contrário da estratégia mais antiga, em que os lançamentos eram divulgados exclusivamente para a classe médica. Três bons exemplos dessa nova estratégia de marketing são os lançamentos do Prozac, do Viagra e do Excelon. A hipótese explicativa para esse novo procedimento reside no fato de que a divulgação maciça na mídia prepara e antecipa a automedicação. Além disso, fixa a marca na população desde o início do ciclo de vida do produto, dificultando a entrada dos potenciais concorrentes futuros, seja através do “*me too*”, seja através dos próprios genéricos futuros (FRENKEL, 2001, p. 167).

Custos de lançamento de um medicamento inovador

Para inventar uma molécula de uma substância leva-se em média atualmente três a seis anos, mas estes tempos variam em função do processo tecnológico (síntese orgânica, síntese química, biotecnologia). Dominar o processo de síntese é uma *core competence* (competência essencial) (HAMEL; PRAHALAD, 1990; 1995); mas o principal gargalo desse processo de trazer um novo medicamento ao consumo está na pesquisa clínica – difícil de implementar –, não pela complexidade tecnológica, mas por ser muito extensiva (em tempo) e cara, por envolver contingentes humanos. O lançamento com êxito de uma nova droga no mercado custa,

aproximadamente, US\$ 500 milhões (OLIVA, 2003). As exigências para registro e comercialização de um novo produto também demandam tempo e esforço considerável, além de campanhas de marketing milionárias. As atividades de marketing mobilizam um conjunto complexo e amplo de estratégias comerciais, a exemplo da montagem de uma ampla rede de propagandistas, do financiamento de congressos e de mobilização da mídia. Essas duas atividades possuem elevadas economias de escala se bem administradas, estando na raiz de gastos vultosos das grandes empresas do setor para a inovação e o lançamento de novos produtos.

As empresas líderes do setor destinam entre 10% e 20% de seu faturamento às atividades de P&D, enquanto as despesas com marketing chegam a 40% do valor da produção. Além disso, o retorno dos lucros assegurados pela reserva de mercado proporcionado pelas patentes nem sempre ocorrem como o planejado, visto que há forte controle de preços por parte dos governos nacionais. Tudo isso, mas especialmente o aumento das exigências regulatórias, tem levado à diminuição do faturamento, trazendo uma séria crise ao setor.

O incremento constante dos custos de P&D deveu-se fundamentalmente pelas maiores exigências por parte das agências regulatórias. Com o objetivo de diminuir estes custos é que estão se desenvolvendo novas formas de cooperação entre empresas, chegando-se ao reconhecimento mútuo de competências, unindo esforços para a aprovação de produtos farmacêuticos. Com o advento de novas ciências, viabilizou-se a possibilidade de empresas menores e sem uma grande estrutura de pesquisa e desenvolvimento integrarem o grupo das empresas farmacêuticas inovadoras. As NEBs (Novas Empresas de Biotecnologia) proliferaram na década passada, apoiadas pelas grandes multinacionais.

É certo que os custos da descoberta de um novo fármaco atingem milhões de dólares. Entretanto, não é inteligente acreditar que todos os medicamentos, independentemente da classe terapêutica a que pertençam, custem os mesmos valores para serem descobertos. O fato é que para descobrir, criar ou inovar é preciso investir em P&D e na formação de recursos humanos qualificados.

O *design* racional de drogas medicinais

Nos últimos 20 anos, testemunhou-se uma revolução em ciências biológicas, com significativos avanços básicos em biologia molecular, biologia celular, bioquímica, proteína e química de peptídeos, fisiologia, farmacologia e outras disciplinas. A aplicação destes novos conhecimentos para a indústria farmacêutica teve um impacto enorme na natureza de atividades de P&D, nas competências organizacionais requeridas para a introdução de novas drogas

medicinais, e em padrões industriais (GALAMBOS; STURCHIO, 1996; HENDERSON; ORSENIGO; PISANO, 1999).

Novas tecnologias em química combinatória (*high throughput screening*) e laboratórios *on-a-chip* oferecem melhores caminhos para revelar o conhecimento, refinando o processo pelo qual as moléculas são testadas e aprovadas.

Começa a ganhar destaque uma nova e revolucionária abordagem para a P&D farmacêutica freqüentemente batizada de “**desenho racional de drogas**” (QUEIROZ, 1993). O novo *design* de compostos passou a ser dirigido mais pelas habilidades individuais dos químicos do que por uma sistemática científica. Recentemente concorrentes na indústria farmacêutica desenvolveram um processo altamente disciplinado para carrear programas de *screening* de massa. Portanto, ficaram em plano secundário as diferenças técnico-produtivas entre os processos (e suas implicações em termos de eficiência dos processos, ganhos de economia de escala etc.) (NIGHTINGALE, 2000).

O desenvolvimento de drogas através de *design* orientado é uma metodologia de pesquisa que utiliza os avanços da bioquímica molecular, farmacologia e enzimologia, que só muito recentemente veio a ser difundida na descoberta e produção de novas drogas, pelo uso de ferramentas da engenharia genética.

As possibilidades que se abrem à terapêutica são inúmeras, uma vez que proporcionam à indústria farmacêutica os meios para substituir o método de busca empírica e aleatória de substâncias de ação terapêutica e profilática pela **abordagem planejada e racional** de um novo produto, mediante a utilização de moléculas específicas, desenhadas para agir em nível do paciente ou do patógeno (os chamados *biofármacos*). Tecnologias como a do *high throughput screening* associadas a bibliotecas virtuais de moléculas, utilizando-se técnicas de análise combinatória *on-a-chip*, vêm trazendo muitos ganhos de economia de escala na experimentação, acelerando os tempos para a descoberta de novas substâncias ativas.

O desenho racional de drogas ainda não é consenso entre os químicos. A própria OMS recomenda a realização dos testes tradicionais *in vivo* e *in vitro* para garantir a efetividade das descobertas.

O estado-da-arte da P&D farmacêutica no Brasil

Embora o Brasil possua uma indústria de medicamentos bastante desenvolvida, é fraca sua capacidade tecnológica para gerar inovações. Encontra-se entre os países de estágio evolutivo II, na classificação de Frenkel (2002), onde existe uma indústria de medicamentos já consolidada, e uma farmoquímica capaz de formular e sintetizar algumas substâncias ativas utilizadas na fabricação de produtos finais (especialidades farmacêuticas); mas, o setor é muito

dependente (82%) de matérias-primas de origem externa (fármacos e intermediários). As atividades de P&D são consideradas marginais, visto que basicamente se restringem ao setor acadêmico e público de pesquisa, não existindo exemplos significativos dessas atividades no setor privado empresarial, lócus natural das inovações. Investiu-se na ponta da cadeia e não na sua base, embora haja no País razoável capacitação científica em disciplinas importantes para a indústria farmacêutica, em alguns nichos, até mesmo em níveis observados nos países desenvolvidos (ANDRADE, 2003; ÁVILA, 2003; ANTUNES, 2004).

Apesar de ser detentor de imensa biodiversidade e recursos minerais abundantes (OLIVA, 2003) e de possuir uma indústria química razoavelmente diversificada, não se tem, até o momento presente, nenhuma patente concedida a um medicamento genuinamente nacional (TABAK, 2003). Durante todo o século XX, nenhuma inovação farmacêutica foi gerada no Brasil, embora lucros bilionários tenham sido obtidos por empresas farmacêuticas multinacionais baseadas em inovações advindas de substâncias naturais, muitas das quais de origem brasileira (CAMARGO, 2004). A produção de medicamentos no País tem se mantido a partir da importação de tecnologias, o que tem se mostrado insuficiente como estratégia de desenvolvimento tecnológico, pois existem conhecimentos que não se transferem e por isso precisam ser desenvolvidos internamente. Esse é o ensinamento que a experiência internacional tem demonstrado (VIEIRA; FONSECA, 2004).

A maioria das subsidiárias das multinacionais estabelecidas no Brasil opera no terceiro e quarto estágios e algumas no segundo, tendo havido, nos últimos anos, algumas poucas tentativas referentes ao primeiro estágio, motivadas pelos benefícios associados ao Programa de Desenvolvimento Tecnológico Industrial (PDTI) (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2004). Quanto às empresas de capital nacional, na sua grande maioria, operam no terceiro e quarto estágios, existindo algumas no segundo e apenas poucas que operam no primeiro estágio. A produção interna não atende nem mesmo à demanda nacional de medicamentos essenciais à saúde pública constantes da Renam (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Organização Mundial da Saúde/Ministério da Saúde – OMS/MS) e que serve de base para as aquisições de medicamentos efetuadas pelo governo para suprir o SUS (Sistema Único de Saúde). As empresas nacionais não têm capacidade de investimento em P&D e sua competitividade é limitada ao mercado interno. O “lócus natural” da P&D farmacêutica no Brasil está desvirtuado: praticamente inexistem laboratórios de P&D nas indústrias.

Cruz (2003) mostra que no Brasil as atividades de pesquisa científica e tecnológica têm ficado restritas ao ambiente acadêmico. A quase totalidade da atividade de P&D ocorre em ambiente acadêmico ou instituições governamentais. Deixa-se de lado aquele componente que pode gerar riqueza – o setor empresarial.

Há fraca articulação na cadeia farmacêutica e visão de curto prazo do empresariado local (ABREU, 2003), devido ao tamanho do mercado (não se preocupa com a competitividade no longo prazo). Há fraca articulação entre os agentes do Sistema de Inovação e ausência de políticas públicas articuladas e mecanismos de financiamento à inovação (GADELHA et al., 2003). Caso o Brasil continue ausente desses primeiros estágios, estará optando por uma inserção tradicional na divisão internacional do trabalho, mantendo-se fora do desenvolvimento de atividades de alto valor (QUEIROZ; GONZÁLEZ, 2001) e condenando-se a ser um eterno seguidor.

Políticas de fomento à inovação na indústria farmacêutica no Brasil

As políticas implementadas nas décadas passadas não foram capazes de criar uma cultura de inovação endógena. A questão da dependência externa de fármacos e medicamentos tem sido recorrente e esteve entre as principais questões levantadas nas Conferências Nacionais de Saúde e de C&T em Saúde; e foi tema da última Conferência Nacional de C&T e Inovação, em 2001. Verifica-se que o setor tem sido alvo constante de discussões em foros governamentais; mas somente nos anos recentes é que passou a ser considerado como prioritário e incluído na política industrial do atual governo. A necessidade de estímulo à P&D farmacêutica aparece como relevante em diversos programas governamentais para promoção da inovação: Fapesp (1995/1998); Programa de Parceria para a Inovação Tecnológica (PIPE); Programa de Inovação Tecnológica na Pequena Empresa (PITE); Finep – Projeto Inovar (2001); nos debates do MDCI – Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica; e do MS “Acesso aos medicamentos, compras governamentais e inclusão social”, para a identificação dos medicamentos de alto custo e validação dos laboratórios oficiais; e nas iniciativas do BNDES – Seminários sobre o Complexo Industrial da Saúde (anos 2002 e 2003) que resultaram no Profarma (2004); e no Projeto Inovação em Saúde, Fiocruz, 2002.

A competitividade das empresas brasileiras se restringe ao mercado doméstico e aos produtos genéricos, devido à ausência de atividades de P&D nas empresas e falta de capacidade de investimento por parte do empresariado nacional, dentre outras razões apontadas por estudiosos da competitividade na indústria farmacêutica nacional. O domínio de todos os estágios tecnológicos (descoberta, desenvolvimento, produção e comercialização de novos produtos), é, contudo, uma necessidade, tendo em vista que, em longo prazo, esta situação de dependência tecnológica só irá se agravar, assim como haverá uma elevação constante dos preços dos insumos e produtos acabados. Mas não somente isso: a articulação entre os diferentes estágios tecnológicos é um componente fundamental na estratégia de crescimento e competição das empresas, assim como para sua inserção internacional. O equilíbrio entre capacidade

tecnológica e produtiva, investimentos e interesses públicos e privados no desenvolvimento de drogas é que ajudam à indústria farmacêutica a prosperar nos países desenvolvidos. Algumas formas de intervenção pública, ainda que tímidas e sem uma sistemática muito coerente de ações, como esforços em busca de mecanismos de defesa da saúde pública pela exploração de canais como a *licença compulsória* e importações, vêm se destacando pela ousadia, deslocando os investimentos e criando oportunidades para novos *players*, como é o caso de Far-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz, um laboratório público produtor que vem se destacando pelas inovações incrementais e pelo aprendizado tecnológico (VIEIRA; OHAYON, 2002). Os últimos governos têm lançado algumas políticas mais ousadas em relação a medicamentos, como é o caso do programa de combate à AIDS. O aproveitamento dessas oportunidades e sua viabilidade pressupõem, contudo, **o domínio de competências tecnológicas**, condições sistêmicas e visão estratégica da inovação (ou seja, conhecimento em áreas relacionadas, como por exemplo, infraestrutura de controle de qualidade e de regulação e a existência de empresas e instituições com determinado porte econômico).

No Brasil não se tem tradição de parcerias entre os agentes, e o sistema de inovação farmacêutico é imaturo e desarticulado. Urge mudar este quadro.

Conclusões

O setor farmacêutico apresenta uma estrutura de mercado concentrada e oligopolista. As empresas para se inserir no mercado global estão sujeitas a barreiras de entrada, em função da proteção de patentes, da necessidade de altos investimentos em P&D, do controle do fornecimento de princípios ativos e da reputação das marcas de laboratórios líderes. Romper o círculo vicioso da dependência tecnológica e promover a mudança estrutural da economia e do padrão exportador em termos dinâmicos nos países em desenvolvimento como Brasil não é uma tarefa trivial; depende de políticas integradas e de um Sistema de Inovações Farmacêuticas.

Para qualquer país poder produzir seus próprios medicamentos é necessário tornar-se um inovador, a fim de alcançar formas mais equitativas de negociação com os detentores de *know-how* e promover um mínimo de equilíbrio entre direitos e obrigações, reduzindo internamente o impacto do monopólio estabelecido pela patente.

Sendo o domínio da comercialização do fármaco onde reside a maior fonte de vantagem competitiva na indústria farmacêutica, é importante para o Brasil tornar-se inovador e acabar com a dependência da importação dos insumos, assim como integrar a cadeia produtiva, sob pena de, em longo prazo, inviabilizar a indústria farmacêutica no País.

Abstract

The main concern of this paper is innovation in the pharmaceutical industry (PI), related to the process of discovery and development for new pharmaceuticals and drugs, using as a reference the roadmapping of the chemical synthesis. Some factors that should be considered for the strategic planning are pointed out, so that the company should be able to establish a set of projects portfolio and build its *pipeline*, assuring in this way the regular bringing-in of innovative products. The *Innovative Drug's Cycle* is presented, describing the research and pharmaceutical development (R&D) functions. The "Rational Design for Medical Drugs" model is also presented, as a way to quicken one's pace leading straight to a new drug's commercialization, and to the state of the art for the pharmaceutical R&D in Brazil; that is to say, the technological stage in which national companies and public laboratories producers are in. The industrial policies implemented for the sector are pointed out and the importance to support the innovation in the PI in Brazil is enhanced. The research methodology used has been the literature review; based also on the case study of a producer public laboratory, as well as data raised in recent studies of other authors on technological innovation in Brazilian pharmaceutical companies.

Key words: Innovation; Pharmaceuticals and medicine drugs; R&D policies; Brazil.

Referências

ABREU, J. C. **Competitividade e análise estrutural da indústria de medicamentos genéricos brasileira**. 2004. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química.

ANDRADE, J. B. Capacitação técnica e científica. In: I Seminário Nacional sobre o Complexo Industrial da Saúde, 2003, Rio de Janeiro, BNDES, 5 a 7 de maio de 2003. Disponível em: <www.bndes.gov.br>. Acesso em: 15 jun. 2003.

ÁVILA, J. P. C. **Políticas ativas para o desenvolvimento do setor farmacêutico brasileiro**. Oportunidades e bases conceituais para a sua formulação. 2003. Tese (Doutorado em Medicina Social) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

ANTUNES, A. **Prospecção tecnológica em fármacos e medicamentos**: Rename. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2004. (Projeto Inovação em Saúde, Oficina de Fármacos e Medicamentos, 15 de julho de 2004).

BARTLETT, C.; GHOSHAL, S. Going Global: Lessons from Late Movers. **Harvard Business Review**, v. 78, n. 2, p. 132-142, mar./apr. 2000.

BARRAGAT, P. Uma antiga receita com novos ingredientes. In: REIS, M. A. (Coord.). **Remédio para o Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

BERMUDEZ, J. A. **Indústria farmacêutica, estado e sociedade**. São Paulo: Hucitec, 1995.

CALLEGARI, L. A Indústria farmacêutica: panorama setorial. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, v. 1, 2000.

- CAMARGO, A. C. M. Inovações farmacêuticas no Brasil. **Uniemp Inovação**. ano I, n. 1, set. 2004.
- CAPANEMA, L. X. L.; PALMEIRA FILHO, P. L. A. Cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 19, p. 23-48, mar. 2004.
- CHAMPION, D. Mastering the value chain: an interview with mark levin of millennium pharmaceuticals. **Harvard Business Review**, v. 79, n. 6, p. 108-118, June, 2001.
- CORIAT, B. **Pensar al revés**. Trabajo, organización en la empresa japonesa. Madrid: Siglo Veintiuno Editores, 1992.
- CRUZ, C. H. B. A universidade, a empresa e a pesquisa que o país precisa. **Cadernos de Estudos Avançados**, Rio de Janeiro/Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz, v. 1, n. 1, p. 5, 2003.
- DI MASI, J.A.; HANSEN, R.W.; GRABOWSKI, H.G. & LASAGNA L. Cost of innovation in pharmaceutical industry. **Journal of Health Economics**, n. 10 February, p. 107-142, 1991.
- FRENKEL, J. **Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: impactos das zonas livres de comércio (Cadeia: Farmacêutica)**. Campinas: IE/NEIT/Unicamp/MCT/Finep, 2002. (Nota Técnica Final).
- FRENKEL, J. O mercado farmacêutico brasileiro: evolução recente, mercados e preços. In: NEGRI, G.; BIASOTO, G. (Org.). **Radiografia da saúde**. Campinas: IE/Unicamp, 2001. p. 157-174.
- FRENKEL, J. **Tecnologia e competição na indústria farmacêutica brasileira**. Rio de Janeiro: Finep/CEP/Gepetec, 1978.
- FIOCRUZ. **Projeto inovação em saúde**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2002.
- GADELHA, C. A. G.; QUENTAL, C.; FIALHO, B. C. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, p. 47, jan./fev. 2003.
- GALAMBOS, L. STURCHIO, J. Pharmaceutical firms and the transition to biotechnology: a study in strategic innovation. **Business History Review**, 72 (1998), 250-78.
- HAMEL, G.; PRAHALAD, C. K. The core competence of the corporation. **Harvard Business Review**, v. 68, n. 3, May-Jun. 1990.
- HAMEL, G., PRAHALAD, C. K. **Competindo pelo futuro: estratégias inovadoras para obter o controle do seu setor e criar os mercados de amanhã**. 10. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1995.
- HASENCLEVER, L.; WIRTHI, I.; PESSOA, C. Estrutura industrial e regulação na indústria farmacêutica brasileira e seus efeitos sobre as atividades de P&D. São Paulo: FEA/USP. **Anais do XXI Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica**, 7-10 de novembro, 2000.
- HENDERSON, R. M.; ORSENIGO, L.; PISANO, G. The pharmaceutical industry and the revolution in molecular interactions among scientific, institutional and organizational change. chapter 7. In: MOWERY, D.; NELSON, R. (Ed.). **The sources of industrial leadership**. New York: Cambridge University Press, p. 267-311.

KIM, L. Building Technological capability for industrialization: analytical frameworks and Korea's experience. **Industrial and Corporate Changes**, v. 8, n. 1, Mar. 1999.

MUNIER, F. Competences pour innover et politiques publiques: une nouvelle orientation des politiques publiques d'aides a innovation sur la base d'une enquête française. Brest: UBO-ENST Bretagne, **V Colloque International d'Economie Publique Appliquée**, 10 et 11 Juin, 1999.

NIGHTINGALE, P. **Economias de escala na experimentação**: conhecimento e tecnologia na P&D farmacêutica. CoPs Innovation Centre- SPRU, University of Sussex, Brighton, BN1 9RF – UK, 2000.

OLIVA, G. **Universidades públicas e instituições de pesquisa**: experiência com empresas. In: I Seminário Nacional sobre o Complexo Industrial da Saúde. 2003, Rio de Janeiro. Trabalho apresentado. Rio de Janeiro: BNDES, 5 a 7 de maio de 2003. Disponível em: <www.bndes.gov.br/conhecimento/publicacoes/catalogo/s_saude.asp>. Acesso em: 3 fev. 2004.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **National Innovation System**. Paris: OECD, 1996.

PALMEIRA FILHO, P. L.; PAN, S. S. K. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 18, p. 3-22, set. 2003.

PhRMA. Pharmaceutical research and manufacturers of America. **Report 2000**. Disponível em: <www.phrma.org/publications/value/02.02.2004.901.cfm>. Acesso em: 3 fev. 2004.

QUEIROZ, S. R. R. Competitividade na indústria de fármacos. In: COUTINHO, L. et al. **Estudos da competitividade da indústria brasileira**. Campinas: IE/Unicamp/IEI/UFRJ - Funcex, 1993.

QUEIROZ, S. R. R.; GONZÁLES, A. J. V. Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica. In: NEGRI, B.; DI GIOVANI, G. (Org.). **Brasil: radiografia da saúde**. Campinas: Instituto de Economia/Universidade Estadual de Campinas (IE/Unicamp), 2001, p. 123-156.

SANTORO, F. M. Innovación y sendero evolutivo en la industria farmacéutica: los casos de Argentina y España. **Cadernos de Gestão Tecnológica**, n. 48. São Paulo: CYTED-PGT/USP, 2000.

SCHWARTZMAN, S. A pesquisa científica e o interesse público. **Revista Brasileira de Inovação**, Rio de Janeiro: Finep, 2001. p. 368.

TIDD, J., BESSANT, J., PAVITT, K. **Managing innovation**. Integrating technological. Market and organizational change. 1997.

TABAK, D. **II Seminário Complexo Industrial da Saúde**. Rio de Janeiro: BNDES, 5-7 de maio de 2003. (Painel Temático).

THORNBUR, C. The pharmaceutical industry. In: HEATON, A. **The chemical industry**. 2. ed. London: Blackie Academic & Professional, 1994.

VIEIRA, V. M. M.; FONSECA, M. G. D. Patentes e poder de mercado na indústria farmacêutica. Implicações sobre a saúde pública dos países em desenvolvimento. **Anais do XXIII Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica**. Curitiba, 19-22 outubro de 2004.

VIEIRA, V. M. M.; OHAYON, P. Por que não se faz P&D na indústria farmacêutica brasileira?. **Anais do XXII Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica**. Salvador, 2002.