

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE ECONOMIA

BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE: UM ESTUDO DA MUDANÇA TECNOLÓGICA

NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E DAS PERSPECTIVAS DE SEU

DESENVOLVIMENTO NO BRASIL

*Este exemplar
corresponde ao original da tese defendida pelo aluno Carlos Augusto Grabois Gadelha orientada pelo Prof. Dr. Mario Luiz Possas em 25.04.90.*

Carlos Augusto Grabois Gadelha

Dissertação de Mestrado em Economia
apresentada ao Instituto de Economia
da Universidade Estadual de Campinas
sob a Orientação do Professor Dr.
Mario Luiz Possas

Campinas, 1990

G117b
12344/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

E R R A T A

- Página 19, 1º Parágrafo
Acrescentar ao final: "e microdinâmica (Dosi, G; Winter, S; Nelson, R; entre outros) (*)"
- Página 26, Nota de Pé de Página
1ª linha: onde se lê "no campo" leia-se "ao campo"
2ª linha: onde se lê "da tecnológico" leia-se "tecnológico"
onde se lê "perceção" leia-se "percepção"
6ª linha: preencher o espaço em branco com "se concorde"
7ª linha: onde se lê "...dê o progresso ..." leia-se "...de que o progresso..."
- Página 30, na continuação do parágrafo da página anterior
Suprimir a palavra "distinta" na 3ª linha de baixo para cima
- Página 94, 1ª linha do último parágrafo
Suprimir a palavra "simultaneamente"
- Página 121, 1ª linha e 4ª coluna do Quadro 12
Onde se lê (91), leia-se (9)
- Página 161, 1º parágrafo
Onde se lê "disconsiderar", leia-se "desconsiderar"
- Página 170, 1º Parágrafo, 5ª linha
Onde se lê "... a menos de...", leia-se "... a menos que hajam..."
- Página 174, 6ª linha de baixo para cima
Suprimir a palavra "específicas"
- Página 222 e 223
Onde se lê "Tabela 17" leia-se "Quadro 17"
- Página 260, 4ª linha
Onde se lê "tópico 5" leia-se "tópico 3"
- Página 272, última linha
Onde se lê "... (Vide Capítulo III). Particularmente..." leia-se "... (Vide Capítulo III) - particularmente..."

À Eliane

AGRADECIMENTOS

Em um trabalho de pesquisa que se estendeu ao longo de 5 anos, realizado em diversas etapas e instituições, seria muito difícil arrolar com precisão todas as pessoas e instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para sua consecução. No entanto, gostaria de citar algumas daquelas que mais me estimularam neste período, mesmo correndo o risco de cometer algum esquecimento.

Eliane, como companheira, economista e conhecedora do meio acadêmico, me ajudou de forma muito próxima durante todo o período do mestrado. Sem medo de estar falando algum "clichê", posso dizer que sem seu amor, paciência, "saco", carinho e estímulo não teria cometido esta "loucura" até o final.

Ainda na esfera pessoal, minha família e meus amigos, ao propiciarem momentos de lazer, boemia, desconcentração e discussões, jamais deixaram que eu perdesse de vista que a vida é mais importante do que a arte e que o mundo e o conhecimento relevantes não se resumem à Economia. Assim, gostaria de agradecer a Sylvia, Tiberio, Marcelo, Liber, André, Andréia, Golde, Nina, Lucy, Patrícia, Zé, Telma, André, Denise, Cabral, Helena, Guilherme, Paula, Eduardo, Lenora, Tereza, Bia Cepe., Dudu, Josué, Neidinha, Inês, João, Marcelo, Aloisio, Bia, Valéria, Ricardo, Celeste, Sérgio, Maria Elza e Jorge, dentre tantos outros que estão sentimentalmente próximos a mim.

Numa fase anterior ao estudo do tema desta dissertação, quando meu projeto voltava-se para a análise da política industrial no período recente, contei com o apoio da FAPESP. Infelizmente, os relatórios preparados para esta instituição não puderam ser utilizados diretamente na elaboração de uma dissertação, na medida em que o tema perdeu sua originalidade ao longo do período da pesquisa. No entanto, o estudo então desenvolvido permitiu uma primeira aproximação de meu campo de conhecimento em relação à indústria e à política científica, tecnológica e industrial, constituindo-se a base a partir da qual direcionei minha dissertação no sentido de um enfoque setorial. Durante este período, foram bastante proveitosas as contribuições que obtive de Marco Guarita (da Confederação Nacional da Indústria) e de Wilson Suzigan.

Meus estudos sobre biotecnologia iniciaram-se efetivamente com o convite do Grupo de Pesquisa em Novas Tecnologias do Instituto de Economia da UNICAMP para que participasse da pesquisa "Novos

Setores Intensivos em Tecnologia". Este trabalho permitiu o meu primeiro contato com a questão da mudança tecnológica e da biotecnologia em particular. Em especial, contei com o estímulo de Cláudia, Zé Maria, Brunetti, Ana, Mariano, Cassiolato, Fábio Erber, Carlos e Biasoto que, em conjunto com outras pessoas, despertaram meu interesse para o estudo do progresso tecnológico.

Devo meus conhecimentos sobre a indústria farmacêutica e a química fina sobretudo a David Kupfer que, através de suas aulas, textos, indicações bibliográficas e consultas informais, ensinou-me as noções mais elementares sobre o assunto. Antes de conhecê-lo, mal sabia o que era um medicamento e muito menos como caracterizava-se esta indústria.

No antigo Núcleo de Estudos Especiais da Presidência (NEP) da Fundação Oswaldo Cruz, tive a oportunidade de conhecer "in loco" o tema no qual trabalhava e de, através da atividade de pesquisa então realizada, fazer o valioso levantamento de campo que muito contribuiu para os resultados alcançados nesta dissertação. Assim, gostaria de agradecer a toda equipe do Núcleo e a diversas pessoas da Instituição. Agradeço especialmente à Celeste que trabalhou em conjunto comigo durante grande parte da pesquisa, contribuindo ativamente para a realização de diversas etapas desta dissertação.

No período mais recente, ao trabalhar como consultor no projeto "O Caso dos Hemoderivados e Testes para Diagnóstico de Doenças Hemotransmissíveis", do Pólo de Biotecnologia do Rio de Janeiro, adquiri conhecimentos importantes na área de Sangue e Hemoderivados. Além de todo o grupo envolvido com a pesquisa, agradeço a Inês em particular pelo seu apoio que extravazou, de longe, os interesses imediatos do projeto.

Através do apoio do PNPE/IPEA ("modalidade Tema Livre") pude sistematizar o conjunto dos conhecimentos adquiridos ao longo de minhas atividades de pesquisa relacionadas ao tema. O relatório final da pesquisa proposta a este organismo acabou ganhando uma dimensão bem maior do que a prevista inicialmente, tornando-se efetivamente a primeira versão desta dissertação, que somente veio a sofrer algumas alterações marginais que não modificaram os resultados então atingidos.

Gostaria também de expressar o meu agradecimento ao orientador desta dissertação, Dr. Mario Luiz Possas, que, de um lado, ofereceu-me o exemplo do rigor - não necessariamente formal - que dever permear o trabalho acadêmico, sem aceitação acrítica de "ver-

dades" e teorias preestabelecidas, e, de outro lado, orientou-me sem tolher o caminho que achei mais promissor para desenvolver os meus estudos. Sem sua compreensão de todas dificuldades e questionamentos que - pelo menos para alguns - perpassam a elaboração de uma dissertação, seria bastante difícil ter chegado a um resultado conclusivo.

No apoio administrativo, contei com a coloboração de Tânia (além de Lena na parte inicial da pesquisa) que foi simultaneamente datilógrafa, processadora (manual) de texto e desenhista. Agradeço especialmente sua bem humorada paciência para fazer as infinitas modificações no texto que, a cada leitura, eu solicitava.

Finalmente, agradeço a todas as empresas, universidades, institutos de pesquisa, organismos governamentais e pessoas que forneceram boa parte do material utilizado neste trabalho.

**BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE: UM ESTUDO DA MUDANÇA TECNOLÓGICA NA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E DAS PERSPECTIVAS DE SEU DESENVOLVI
MENTO NO BRASIL**

ÍNDICE

APRESENTAÇÃO	1
 PARTE I - ASPECTOS TEÓRICOS	
Capítulo I - Condicionantes e Impactos Setoriais da Mudança Tecnológica	
1. Introdução: A Abordagem Schumpeterina	14
2. A Dimensão Endógena do Progresso Técnico	22
3. Fatores Econômicos e Institucionais	32
4. Formação de Assimetrias e Estrutura Industrial	37
5. Mudança Tecnológica em Diferentes Setores	46
 PARTE II - A EVOLUÇÃO DA BIOTECNOLOGIA NO CONTEXTO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MUNDIAL	
Capítulo II - O Ambiente da Evolução da Biotecnologia em Saúde: Caracterização da Indústria Farmacêutica	
1. Paradigmas Tecnológicos Dominantes	54
2. Características Básicas do Progresso Técnico Setorial:...	55
3. Formação de Assimetrias, Barreiras à Entrada e Estrutura Industrial: A Consolidação de um Oligopólio Diferenciado Baseado na Ciência.....	65
84	
 Capítulo III - Geração e Impacto do novo Paradigma Biotecnológico em Saúde	
1. Esgotamento do Progresso Técnico e a Busca de Novos Paradigmas	102
2. Tecnologias Centrais da Nova Biotecnologia	103
3. Estratégias Públicas e Empresariais para as Inovações em Biotecnologia/Saúde	120
4. O Impacto das Inovações em Biotecnologia na Indústria Farmacêutica: Principais Conclusões	140
160	
 PARTE III - BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE NO BRASIL	
Capítulo IV - Caracterização da Indústria Farmacêutica no Brasil	
1. Evolução Histórica: A Conformação ao Novo Padrão Internacional ..	180
2. Características Estruturais	182
3. O Momento Atual da Indústria: Perspectivas de Integração	191
212	
 Capítulo V - Caracterização dos Principais Segmentos Biotecnológicos da Indústria Farmacêutica Nacional	
1. Segmento Biofarmacêutico	218
2. Imunobiológicos (Seros e Vacinas)	220
3. Reagentes Biológicos para Diagnóstico	259
4. Hemoderivados	280
290	

Capítulo VI - Articulação entre as Atividades de Pesquisa e de Produção e a Política Nacional de Biotecnologia em Saúde	300
1. Articulação entre Pesquisa e Produção	302
2. Política Nacional de Biotecnologia em Saúde	309
Capítulo VII - Conclusões: Condicionantes para o Desenvolvimento da Biotecnologia em Saúde no Brasil	327
BIBLIOGRAFIA	349

APRESENTAÇÃO

Apresentação

Esta dissertação de mestrado constitui o resultado final de uma atividade de pesquisa que foi desenvolvida ao longo de um período de aproximadamente 5 anos junto ao Instituto de Economia da UNICAMP e ao antigo Núcleo de Estudos Especiais da Presidência (NEP) da Fundação Oswaldo Cruz, contando mais recentemente com o apoio do PNPE/IPEA/SEPLAN (modalidade "Tema Livre"), que possibilitou a sistematização dos resultados alcançados ao longo do período. Sendo assim, utilizei livremente - se bem que com modificações substanciais - os tópicos de minha autoria das publicações e relatórios que se originaram destas atividades de pesquisa, dentre os quais cabe destacar:

- Gadelha, C.A.G. (1987) - Determinantes Econômicos e Tecnológicos da Produção de Fármacos no Brasil. Texto em Política Científica e Tecnológica, nº 23, CPCT/CPO/CNPq, Brasília/DF;
- Gadelha, C.A.G. (1986) - Os Condicionantes da Produção de Biofármacos da Classe Terapêutica dos Antibióticos. As Possibilidades de Introdução da Biotecnologia no Brasil. Relatório de Pesquisa, Instituto de Economia da UNICAMP, Campinas/SP;
- Biotecnologia em Saúde no Brasil: Limitações e Perspectivas (1987) Marques, M.B. (Coordenação); Gadelha, C.A.G. & Emerick, M.C. (Elaboração). Fiocruz/Nep, Série Política de Saúde nº 3, Rio de Janeiro/RJ .
- Condicionantes do Avanço Tecnológico em Saúde: Biotecnologia e Química Fina . Marques, M.B. (Coordenação); Gadelha, C.A.G.; Britto, J.N.P. & Emerick, M.C. (Elaboração). Fiocruz/Nep, Relatório Final de Pesquisa, Rio de Janeiro/RJ, 1989.

O objetivo primordial desta dissertação foi o de pensar o desenvolvimento da biotecnologia a partir de uma abordagem econômica e setorial. Isto se justificava porque, de um lado, as aceções mais difundidas no Brasil acerca do tema, inclusive por parte de organismos oficiais, pautavam-se por uma visão muito restrita da biotecnologia (algo como uma "visão acadêmica ou laboratorial"), não considerando com profundidade os condicionantes econômicos e, institucionais vigentes nos diversos campos em que pode ser utilizada. De outro lado, os poucos estudos nacionais e internacionais de maior fôlego que consideravam estes condicio-

nantes (como o de Anciães & Cassiolato, 1985 e do Office of Technology Assessments-OTA, 1984) tinham uma amplitude setorial muito abrangente que, quase sempre, não permitia que os aspectos específicos a cada estrutura industrial fossem introduzidos a contento na análise. A abrangência destes e de outros trabalhos era fruto do próprio estágio ainda inicial e exploratório de avaliação dos impactos das novas biotecnologias. Era natural que, num primeiro momento, se tentasse mapear os setores e o modo em que as inovações ocorridas ao longo da década de 70 deveriam exercer seu impacto no contexto da evolução tecnológica em geral, sem que houvesse maiores esforços de promover o "cruzamento" entre a análise da mudança tecnológica potencialmente propiciada pela biotecnologia e as características estruturais e competitivas dos setores e segmentos mais impactados.

Isto posto, o presente estudo procura contribuir para a avaliação da evolução da biotecnologia a partir de um enfoque econômico setorial, que represente, ao menos tentativamente, um avanço em relação às análises agregadas (ou "multissetoriais"), no sentido de permitir pensar seu desenvolvimento em ambientes microeconômicos e institucionais concretos. Obviamente, supondo-se que uma análise deste tipo seja estendida para os diversos setores em que a biotecnologia exerce impacto efetivo ou potencial de magnitude mais expressiva, poderia-se chegar a conclusões de caráter mais geral, e certamente mais precisas, acerca de sua abrangência, impactos macroeconômicos e tendências de evolução a longo prazo.

Em termos teóricos, esta análise mais desagregada do impacto de um paradigma tecnológico (*) em gestação numa estrutura industrial madura - como é o caso da indústria farmacêutica - buscou também contribuir para a discussão de algumas concepções relativamente difundidas acerca do potencial transformador da biotecnologia no setor industrial. Particularmente, tem sido muito comum, talvez pelas características "revolucionárias" do padrão observado de evolução da microeletrônica - que certamente constitui-se o paradigma mais estudado -, associar-se, de forma mecânica, o surgimento de novos paradigmas a transformações substantivas nas estruturas industriais. Com o aparecimento da nova biotecnologia a partir dos anos 70 (engenharia genética, entre ou-

(*) Este conceito desenvolvido por Dosi será apresentado no capítulo 1.

tras tecnologias), houve uma tendência teórica de, apressadamente, transpor as características que estavam sendo verificadas no campo microeletrônico para o campo da biotecnologia. Tomando como base os poucos resultados científicos que tinham sido alcançados na década de 70 (especialmente em biologia molecular) começaram a proliferar estudos que apontavam para as transformações revolucionárias embutidas nas inovações da área, deixando-se totalmente de lado (ou colocando para "debaixo do tapete") a incerteza inerente à evolução econômica e tecnológica quando da emergência (ou reestruturação) de um novo paradigma. Assim, a análise desagregada, setorial, buscada neste estudo procurou, como postura teórica, evitar concepções apriorísticas acerca do impacto da biotecnologia, tentando, de um lado, indicar as tendências que efetivamente poderiam ser antecipadas a partir do verificado ao longo das duas últimas décadas e, de outro lado, assumir toda a indefinição e limites impostos à evolução e impacto do paradigma biotecnológico no setor industrial e na indústria farmacêutica em particular.

Tem sido consenso para os distintos autores e instituições que trabalham o tema e para os órgãos oficiais formuladores da política que a biotecnologia em sua fase atual apresenta maiores potencialidades de impacto em três (3) áreas distintas, a saber: saúde, agropecuária e energia. Neste trabalho, procuramos analisar, seguindo a abordagem setorial mencionada acima, sua evolução em saúde, que constituiu a área na qual foram atingidos os primeiros resultados comerciais associados às inovações que emergiram na década de 1970 e para onde os investimentos públicos e privado foram preponderantemente canalizados.

Ao nível dos diferentes setores industriais, o ambiente concreto que condiciona o desenvolvimento da biotecnologia e no qual ocorre o seu impacto no campo da saúde é o da indústria farmacêutica, a despeito da existência de alguns outros segmentos produtivos impactados cuja produção poderia ser enquadrada na área da saúde, como produtos do setor veterinário (saúde animal), para controle biológico de insetos transmissíveis de doenças (inseticidas biológicos), entre outros. Neste trabalho, somente consideraremos a indústria farmacêutica, como núcleo central da geração e difusão econômica de inovações biotecnológicas em saúde.

Não obstante, pelo fato de a indústria farmacêutica caracterizar-se como um setor cuja produção é extremamente diferenciada

(múltiplas classes de produtos), havendo um padrão competitivo voltado para o lançamento comercial de novos produtos ou grupos de produtos no mercado (vide Capítulo II), suas "fronteiras" são, naturalmente, de difícil demarcação, envolvendo necessariamente algum grau de arbitrariedade. Como o impacto potencial da biotecnologia perpassa distintos grupos de produtos da indústria, incluindo classes com maior ou menor proximidade da base tecnológica ou de mercado predominante, entendemos que deveríamos adotar uma definição a mais ampla possível que tomaria a indústria farmacêutica como um espaço econômico concreto no qual se defrontam, de forma mais ou menos direta, os distintos capitais (*). Neste sentido, definimos esta indústria como o setor de atividade voltado para a produção de produtos químicos ou biológicos destinados à saúde humana de uso profilático (vacinas entre outros), terapêutico (medicamentos e suas matérias-primas, principalmente) e/ou diagnóstico (reagentes para diagnóstico laboratorial) (**).

Por outro lado, seguindo esta delimitação abrangente, incluímos em nossa definição de indústria farmacêutica os princípios ativos (fármacos), que por vezes têm sido enquadrados como produtos da indústria química fina (fármacos, defensivos, aditivos, intermediários de síntese, etc.), estabelecendo-se uma nítida separação (enquanto setor industrial) com relação aos produtos farmacêuticos formulados (medicamentos sobretudo).

De acordo com nossa visão, dependendo do objetivo proposto, esta separação pode ou não ser justificada. Por exemplo, em estudos que elegem a questão da integração do complexo químico implantado no Brasil como sua problemática central, definindo a química fina (como fazem Kupfer & Cabral, 1988) como o segmento situado entre as indústrias mais básicas e as finais (de formulação) do complexo, que se encontram num estágio ainda incipiente de evolução da produção interna - constituindo-se numa "lacuna" na matriz industrial do país -, a referida separação entre o segmento de fármacos (princípios ativos) e a indústria de medica

(*) A caracterização da indústria farmacêutica, bem como a conceituação de indústria ou mercado utilizada neste trabalho será desenvolvida no Capítulo II.

(**) Note-se que em alguns trabalhos de outros autores e nas classificações adotadas pelas estatísticas oficiais de diversos países, muitas vezes restringe a definição da indústria farmacêutica exclusivamente à produção de medicamentos formulados.

mentos pode realmente ser realizada. Colabora ainda para esta distinção o fato de que enquanto a produção de medicamentos encontra-se plenamente implantada no país, sob a liderança inequívoca de empresas multinacionais, as necessidades de matérias-primas farmacêuticas (fármacos) são atendidas em grande parte por importações, de sorte que sua produção tem sido apontada como um dos caminhos "naturais" de diversificação da indústria química (*).

Não obstante, mesmo os trabalhos que se movem por esta problemática têm de analisar as características estruturais e competitivas vigentes em cada segmento da química fina, o que, pelo menos no caso do segmento químico-farmacêutico e de outros nos quais a produção intermediária é de uso particular e especializado (um fármaco constitui um princípio ativo utilizado na formulação de medicamentos de acordo com sua estrutura molecular e função específicas), requer uma análise integrada em relação aos segmentos finais de formulação, uma vez que a dinâmica de ambos segmentos é inquestionavelmente interdependente. Não haveria sentido pensar as estratégias públicas e empresariais para o incremento da oferta local de fármacos sem considerar a estruturação do segmento final de medicamentos e a estratégia competitiva das empresas nele atuante (possibilidade de integração da produção, dimensionamento de suas compras, relação entre matriz e filial, etc.).

Neste trabalho, como se privilegia a interação entre progresso técnico, estrutura industrial e padrão de competição na área farmacêutica - e não a problemática ligada à integração e diversificação da produção química no país -, não faria nenhum sentido dissociar formalmente (pois em termos reais não seria possível) a produção de fármacos da de medicamentos. Como veremos adiante, as estratégias competitivas e tecnológicas das empresas líderes inovadoras perpassam ambos os segmentos, mesmo havendo plantas distintas para o processamento químico e para a etapa de formulação. A produção destas empresas tende a ser integrada e seu "poderio" assenta-se em sua capacidade de desenvolvimento de novos princípios ativos e de lançamento ininterrupto de novos medicamentos no mercado através de uma vigorosa (e cus-

(*) Sobre a caracterização da indústria química fina de acordo com esta concepção vinculada à conformação do complexo químico, vide Kupfer & Cabral (1988).

tosa) estrutura de "marketing". Assim, sendo nosso objeto de estudo a mudança tecnológica na indústria farmacêutica no contexto de sua estrutura e padrão competitivo, a produção de fármacos e medicamentos tem de ser vista de forma global e articulada, mesmo quando realizadas por firmas diferentes, como ocorre em certos grupos mais tradicionais de produtos e em certas regiões. Deste modo, trataremos a produção de fármacos como uma etapa intermediária da cadeia produtiva da indústria farmacêutica para a qual convergem os maiores esforços de inovação (geração de novos princípios ativos) e onde estão localizadas as atividades de maior densidade tecnológica.

Tomando por base esta delimitação da indústria farmacêutica, e considerando que se trata de um setor de produtos diferenciados, por vezes torna-se necessária a análise das características peculiares a cada um de seus segmentos (ou grupos de produtos). Para este estudo, em alguns momentos foi importante analisar as especificidades inerentes a segmentos particulares que, pelas características econômicas, tecnológicas ou institucionais vigentes em cada região ou país, adquirem uma individualidade não redutível às características gerais da indústria farmacêutica. Particularmente, procuramos delimitar os segmentos biotecnológicos mais relevantes existentes no interior da indústria, a saber (*):

- Segmento biofarmacêutico (medicamentos formulados a partir de fármacos gerados por biotecnologia).
- Imunobiológicos (soros e vacinas).
- Reagentes biológicos para diagnóstico (reagentes para diagnóstico de doenças transmissíveis como Sífilis, Hepatite B, AIDS, etc.).
- Hemoderivados (proteínas presentes no sangue humano - plasma em particular - obtidas em escala industrial)

Além desta demarcação do ambiente econômico e institucional, no qual a utilização da biotecnologia tende a exercer um

(*) Como é comum nas estruturas industriais diferenciadas, existem diversos grupos de produtos que poderiam ser identificados. Esta identificação necessariamente deve obedecer a uma determinada finalidade, não havendo, assim, uma única delimitação possível. Quando necessário, procuramos delimitar os segmentos de acordo com o grau de semelhança existente do ponto de vista do mercado ou da base tecnológica utilizada, que conferem uma maior proximidade competitiva entre os agentes produtivos.

maior impacto no campo da saúde, torna-se necessário definir o conceito de biotecnologia empregado neste trabalho. Como é sabido, diversas conceituações têm sido desenvolvidas para caracterizar a biotecnologia (vide OTA, 1984; Bull et alii, 1982; etc.). A questão básica que se coloca é a de se devemos restringir sua definição às novas tecnologias geradas a partir dos anos 70 (engenharia genética, anticorpos monoclonais, novas técnicas de bioprocessamento, etc.) - denominadas por diversos autores como nova biotecnologia ou biotecnologia moderna - ou se devemos incluir também os processos biotecnológicos clássicos há muito já utilizados pelo setor industrial.

Nossa opção, mais uma vez, é pela definição mais abrangente. Em primeiro lugar, não há uma unidade técnica presente nos distintos processos biotecnológicos utilizados na área farmacêutica, como ocorre no caso da microeletrônica (*). Na realidade, há uma grande diversidade de tecnologias não necessariamente integradas, pelo menos no estágio atual de sua evolução. Assim sendo, restringir o conceito de biotecnologia à biotecnologia moderna ("revolucionada" pela engenharia genética e outras inovações recentes) teria como consequência não considerar alguns dos grupos mais importantes de produtos biotecnológicos como imunobiológicos, antibióticos, vitaminas, entre outros, que se baseiam predominantemente em processos clássicos, mas que apresentam um elevado conteúdo tecnológico e potencial expressivo de adoção das inovações que estão ocorrendo na área.

Em segundo lugar, como será visto adiante, não existe uma ruptura ou separação clara entre a nova e a tradicional biotecnologia. A aplicação industrial da engenharia genética, por exemplo, depende da utilização de tecnologias de fermentação ou de cultura de tecidos desenvolvidas há algum tempo. Observe-se que estas tecnologias clássicas de bioprocessamento, por sua vez, também estão passando por um intenso processo de aperfeiçoamento, incorporando inclusive os resultados dos recentes avanços em mi-

(*) De acordo com Erber, F. (1985), "...na eletrônica há um conjunto de sistemas ou produtos fornecidos a mercados distintos...Estes produtos e sistemas têm, no entanto, uma unidade técnica. Esta, porém, vai além da semelhança de processos de produção - baseia-se sobre um conjunto complexo de atividades produtoras de componentes (eletrônicos, óticos, etc.), insumos elaborados (notadamente o silício e o vidro), bem como sobre um conjunto de conhecimentos técnicos (eletrônica micrônica, optoeletrônica, etc.) e científicos (física do estado sólido, linguística, etc.)".

croeletrônica. Assim, para analisarmos a evolução da biotecnologia em saúde num determinado mercado ou região temos que avaliar tanto as tecnologias clássicas quanto as mais recentes, sob pena de termos uma visão parcial de seu estágio e potencial de desenvolvimento.

Isto posto, adotamos nesta pesquisa a definição mais ampla e simples de biotecnologia encontrada na literatura - apresentada particularmente pelo "Office of Technology Assessment" (OTA, 1981) do Congresso Americano (citado por Bull et alii, 1982) -, a saber: "A utilização de organismos vivos ou de seus constituintes nos processos industriais".

Esta definição permite englobar tanto as tecnologias mais recentes quanto as tradicionais, o que, na área farmacêutica, implica considerar como produtos biotecnológicos todos aqueles que são gerados com recurso a organismos vivos ou suas partes constitutivas, a exemplo de biofármacos, imunobiológicos, reagentes biológicos para diagnóstico, hemoderivados, entre outros (*). Tomando por base uma definição abrangente como a proposta, poderíamos inclusive estabelecer um certo grau de identidade entre as distintas e heterogêneas biotecnologias existentes, o que é condição para que possamos utilizar o conceito de "paradigma biotecnológico", como será feito nos capítulos seguintes desta pesquisa. Em outras palavras, sem um conceito unificador simples e abrangente não haveria sentido tratar em conjunto a multiplicidade de tecnologias de base biológica (ou biotecnologias) empregadas na indústria farmacêutica, justificando-se somente analisar grupos específicos de tecnologias (engenharia genética, fermentações, cultura de tecidos, anticorpos monoclonais, etc.), o que não estaria de acordo nem com os nossos propósitos nem com a base teórica utilizada.

Com a finalidade de analisar o significado das inovações em biotecnologia no interior da indústria farmacêutica mundial e as perspectivas de seu desenvolvimento no ambiente econômico e institucional vigente no Brasil, dividimos esta dissertação em três partes que serão brevemente descritas a seguir.

Na Primeira Parte (Capítulo I), apresentaremos a abordagem

(*) Em outras áreas de aplicação da biotecnologia, como a agropecuária, talvez esta definição não fosse a mais apropriada, em decorrência de sua excessiva abrangência que poderia levar a inclusão de produtos e processos com conteúdo tecnológico quase que desprezível.

teórica que embasa conceitualmente a pesquisa efetuada. Em particular, retomaremos a noção Schumpeteriana de concorrência capitalista centrada nas inovações e desenvolveremos com mais detalhe alguns dos conceitos e idéias principais de autores neo-Schumpeterianos que vêm contribuindo decisivamente para a análise microeconômica da mudança tecnológica. Especialmente, analisaremos os conceitos de paradigma e trajetória tecnológica e sua articulação com os fatores econômicos e institucionais, a relação entre progresso técnico e estrutura industrial e as características da mudança tecnológica em setores industriais distintos.

Na Segunda Parte, procuraremos pensar o significado e impacto da biotecnologia na indústria farmacêutica mundial em dois Capítulos (II e III). No Capítulo II, estudaremos o nascimento e consolidação da moderna indústria farmacêutica no pós-guerra, enfatizando o papel dos paradigmas tecnológicos dominantes - síntese química e biotecnologia - em sua estruturação como um oligopólio diferenciado baseado na ciência. Isto permitirá tanto situar a biotecnologia no contexto do progresso técnico setorial quanto indicar a direção geral das inovações na indústria e sua inserção nas estratégias competitivas das firmas líderes. No Capítulo III, partindo deste marco geral da evolução tecnológica da indústria, analisaremos mais detidamente o impacto efetivo ou virtual das inovações em biotecnologia ocorridas a partir da década de 70, tomando como ponto de partida o momento de declínio do ritmo de inovações da indústria e de busca empresarial por novos paradigmas tecnológicos. Em seguida, apresentaremos - com recurso à literatura já disponível -, de um lado, as tecnologias centrais que caracterizam a nova biotecnologia, possibilitando, potencialmente, a transformação e revitalização do paradigma tradicional, e, de outro lado, as estratégias concretas que vêm sendo perseguidas pelos países e empresas líderes setor farmacêutico, assim como o papel (subordinado) desempenhado pelas pequenas empresas de biotecnologia ("new biotechnology firms - NBFs) e pelas instituições de pesquisa na geração de inovações em saúde (*). Como resultado desta análise da natureza das novas tecnologias e de sua evolução concreta, chegaremos a algumas con

(*) Para as pessoas que já possuem conhecimento sobre biotecnologia, os tópicos que descrevem as novas biotecnologias e as estratégias públicas e empresariais (tópicos 2 e 3) talvez sejam prescindíveis, já que a literatura sobre estes assuntos é relativamente disseminada. Quando isto ocorrer sugerimos passar diretamente ao tópico seguinte, que é eminentemente interpretativo.

clusões acerca do impacto (mais ou menos radical) das inovações em biotecnologia na estrutura da indústria farmacêutica e, em especial, nos segmentos tradicionais de base biotecnológica.

Na Terceira Parte (Capítulos IV, V, VI e VII), diagnosticaremos a situação geral da biotecnologia em saúde no Brasil à luz de sua evolução nos países desenvolvidos, objetivando indicar nosso estágio atual, os principais limites enfrentados e as perspectivas existentes para seu desenvolvimento. No Capítulo IV, buscaremos tão somente extrair da literatura nacional, relativamente disseminada, os elementos que permitem caracterizar a moderna indústria farmacêutica implantada no Brasil a partir da II Guerra Mundial, ressaltando o perfil das empresas líderes (filiais de empresas multinacionais), o conteúdo tecnológico das atividades realizadas internamente (quase que desprezível) e a forma particular de sua conformação ao novo padrão internacional. Além disso, apresentaremos as perspectivas atuais de transformação da indústria local no sentido de uma maior integração da produção, o que tem sido favorecido pelo esgotamento do progresso técnico setorial e pela conseqüente difusão dos conhecimentos tecnológicos utilizados pela indústria (*). No Capítulo V, considerando que a evolução da biotecnologia no setor tende a ocorrer predominantemente a partir dos segmentos que já possuem uma base técnica biológica, caracterizaremos especificamente, e com detalhe - utilizando inclusive um levantamento de campo relativamente amplo -, os segmentos biotecnológicos da indústria farmacêutica nacional (segmento biofarmacêutico, imunobiológicos, reagentes biológicos para diagnóstico e hemoderivados), realçando suas especificidades econômicas e institucionais e a capacitação tecnológica dos agentes nacionais nas novas e tradicionais biotecnologias. No Capítulo VI, apresentaremos genericamente alguns aspectos institucionais e políticos não tratados nos Capítulos anteriores, em particular a articulação existente entre instituição de pesquisa e de produção e a política nacional ligada, direta ou indiretamente, à biotecnologia em saúde. Finalmente, no Capítulo VII, constatando o atraso tecnológico nacional mesmo nas tecnologias mais clássicas - que quase sempre constituem a base para a absorção e geração das novas biotecnologias -, procuraremos indicar conclusi

(*) Analogamente ao comentado para alguns tópicos do Capítulo III, os leitores já familiarizados com a literatura sobre a indústria farmacêutica nacional talvez não necessitem da leitura deste Capítulo, podendo passar diretamente ao Capítulo seguinte.

vamente os condicionantes principais para o acompanhamento pelo Brasil da onda de inovações que se esboça na área, levando em conta tanto as características gerais da indústria farmacêutica nacional quanto as especificidades dos segmentos biotecnológicos.

PARTE I

ASPECTOS TEÓRICOS

Capítulo I

Condicionantes e Impactos Setoriais da Mudança Tecnológica

1. Introdução: A Abordagem Shupeteriana

No âmbito do desenvolvimento da teoria econômica, os economistas clássicos já abordavam o papel da tecnologia no sistema econômico, enfatizando sobretudo sua relação com o incremento da produtividade do trabalho e, portanto, com a economia de mão-de-obra e de salários, sendo um meio de reduzir a parcela dos salários na renda (como em Ricardo) e de aumentar o excedente gerado pelos trabalhadores através da introdução crescente de capital fixo no processo produtivo (o que implicaria, nos termos de Marx, um incremento incessante da mais-valia relativa). Deste modo, os clássicos tratavam o progresso técnico notadamente na esfera da relação capital-trabalho. A sua inserção na dinâmica da competição entre os capitais em indústrias particulares não foi teoricamente trabalhada. (*)

Apesar deste tratamento seminal do progresso técnico, as correntes econômicas que predominaram a partir do final do século passado e no presente século, em particular a neoclássica e a Keynesiana, não trataram a tecnologia como um objeto singular de estudo, em decorrência de não a considerarem, implícita ou explicitamente, um elemento cujo comportamento e impacto é endógeno ao sistema econômico. As diversas análises desenvolvidas ora consideravam hipóteses simplificadoras (do tipo "ceteris paribus") de inexistência de progresso técnico, ora supunham, arbitrariamente, taxas exógenas de progresso técnico, sem nenhuma consideração quanto ao conteúdo das tecnologias e aos determinantes de sua introdução, evolução e difusão.

Desenvolvendo um corpo teórico essencialmente alternativo em relação às teorias econômicas hegemônicas - apesar de reter formalmente diversas concepções ortodoxas de Marshall e Walras - , Schumpeter incorpora o progresso técnico de modo deter

(*) Marx foi, a esse respeito, em boa medida numa exceção, ao enfatizar não apenas a relação capital - trabalho, mas também a conexão entre progresso técnico e a concorrência entre capitais mediante a busca de lucros extraordinários.

minante em sua teoria, num sentido bastante amplo que envolve novos insumos, produtos, processos, formas de organização empresarial e novos mercados. As inovações seriam as variáveis endógenas básicas explicativas da evolução econômica, determinando inclusive seu comportamento cíclico. Deste modo, o autor analisou a dinâmica econômica a partir da transformação da estrutura produtiva, através do processo de destruição criadora, se bem que incorporando à sua teoria a tendência de ajustamento ao equilíbrio (*), consoante com a teoria neoclássica tradicional.

O processo inovativo é analisado, de acordo com sua concepção, no âmbito da concorrência inter-capitalista. É conferida toda a ênfase ao binômio competição/progresso técnico, abrindo-se uma nova perspectiva de incorporação da tecnologia nas análises econômicas teóricas, empíricas e setoriais que abordem o processo de constituição, transformação e funcionamento das estruturas industriais e mesmo do sistema econômico em seu conjunto. Desloca-se, assim, o foco de análise da concorrência capitalista do processo eminentemente estático, e de cunho neoclássico, de ajustamento de preços e quantidades às condições dadas de oferta e demanda, para o processo dinâmico de transformação engendrada pela concorrência centrada no progresso técnico. A geração de uma inovação, no sentido amplo mencionado acima, seria uma arma competitiva muito mais poderosa e eficaz do que as pequenas variações em preços e quantidades, e mesmo em qualidade, que caracterizam a rotina de funcionamento do sistema econômico em situações próximas ao equilíbrio ou, nos termos de Schumpeter, no contexto do "fluxo circular". É o próprio autor que associa,

(*) Sobre o processo de destruição criadora vide especialmente Schumpeter, J. - (1943).

Sobre estes dois momentos - de ruptura e ajustamento - na sua análise da dinâmica econômica vide Schumpeter, J. - (1939).

metaforicamente, o primeiro tipo de competição ao bombardeio de uma porta, enquanto este último associar-se-ia a um simples arrombamento (Schumpeter, 1943).

Em última instância, a teoria Schumpeteriana acaba por levar à própria alteração do objeto da teoria econômica. Ao invés da preocupação fundamental da economia situar-se na compreensão de como o capitalismo administra as suas estruturas, deve-se procurar entender como ele as cria e as destrói numa direção evolutiva. Obviamente, esta alteração no objeto de estudo somente pode ser considerada válida supondo-se que o sistema capitalista é um sistema eminentemente em transformação, caracterizado por rupturas, desequilíbrios e evolução.

Não obstante, a teoria Schumpeteriana de evolução perderia muito de sua consistência ao não abandonar o referencial de equilíbrio, parcial e geral, e ao assentar-se numa base microeconômica de natureza essencialmente estática. Somente em um de seus últimos livros - *Capitalismo, Socialismo e Democracia*, de 1942 - Schumpeter parece abandonar este referencial neoclássico ao tratar do capitalismo trustificado, no qual a grande empresa aparece como uma máquina burocratizada e inovadora de crescimento e a concorrência perfeita é tratada como uma ficção mesmo no período inicial do capitalismo. Contudo, o autor não propõe em contrapartida nenhum paradigma microeconômico alternativo que servisse de base à sua teoria da evolução e inovação nos diferentes setores produtivos.

Além disso, e ainda procurando indicar alguns pontos da teoria Schumpeteriana que precisaram ser melhor desenvolvidos, a evolução tecnológica foi tratada num nível muito elevado de generalidade, restringindo-se a análise aos momentos de surtos

inovativos geradores de revoluções abruptas de todo o sistema econômico. O foco de sua teoria centrava-se naquelas tecnologias que, pela magnitude de seu impacto setorial, apresentavam potencial de transformação da estrutura industrial em seu conjunto, de terminando inclusive o comportamento cíclico e evolutivo da economia capitalista. Vale dizer, a abordagem setorial ou micro-econômica de Schumpeter era direcionada para subsidiar a compreensão do comportamento macroeconômico, evolutivo e transformador de todo o sistema.

Assim sendo, os momentos de ruptura e revolução eram priorizados em sua análise da mudança tecnológica. Segundo esta, as inovações ocorreriam na forma de surtos aglomerados e concentrados no tempo. Não se considerava a possibilidade de recuos, de desenvolvimentos mais lentos e dispersos, determinados por motivos de natureza técnica ou econômica, a competitividade entre as novas tecnologias e a base tecnológica já implantada e, enfim, a própria incerteza associada a consolidação e superioridade de uma inovação, que poderia restringir, retardar ou mesmo inviabilizar a sua difusão. Rosemberg (1976), por exemplo, apontou a importância do aprendizado ocorrido ao longo do tempo, através da produção e do uso ("learning by doing" e "learning by using") de uma inovação, para a sua evolução e performance e, conseqüentemente, para a decisão de adoção pelos agentes produtivos. Uma adoção mais tardia poderia ser mais favorável do que uma adoção da inovação em seu estágio inicial de desenvolvimento. Ao invés de surto inovativo poderíamos ter um processo relativamente demorado de desenvolvimento e difusão de uma tecnologia ao longo de uma trajetória particular. A incerteza e competição inter-capitalista permeariam tanto as decisões de inovação e imitação quanto as de espera, recuo e retardo na adoção e mesmo desenvolvimento de uma nova tecnologia.

A partir do novo paradigma instaurado por Schumpeter, desenvolveu-se um extenso trabalho de pesquisa teórica e empírica para a incorporação do progresso técnico na análise econômica nas suas diversas dimensões. Em termos gerais, pode-se estabelecer um grande corte entre a abordagem neoclássica voltada para a construção de modelos de difusão de inovações - incorporando, com algum grau de variância, hipóteses tradicionais como: maximização de lucros, livre acesso às informações, homogeneidade de produtores e/ou usuários, racionalidade econômica dos agentes quanto ao resultado de suas ações, mesmo quando tomam decisões relacionadas ao futuro, etc. - e a abordagem que consideramos mais propriamente Schumpeteriana, nas vertentes que podemos simpli- cadamente denominar de macrodinâmica (Freman, C.; Perez, C.; entre outros). (*)

Como os objetivos do presente trabalho são voltados para o estudo da mudança tecnológica em um setor industrial - ou mais especificamente da introdução da biotecnologia na indústria farmacêutica -, sendo, portanto, de corte microeconômico, limitaremos-nos a desenvolver os principais conceitos e idéias da vertente neo-Schumpeteriana microdinâmica, pois a outra vertente (macrodinâmica) trata-se, em parte, de um nível de análise mais agregado, direcionado preponderantemente para o estudo das transformações globais do sistema econômico associadas às "revoluções tecnológicas", incluindo aspectos macroeconômico e sócio-institucionais de grande amplitude (novos ciclos econômicos de

(*) A classificação das correntes neo-Schumpeterianas nas vertentes macrodinâmica e microdinâmica foi efetuada por POSSAS, M.L. (1988).

longo prazo, alterações no processo de trabalho, no regime de acumulação de capital, nas relações entre capital e trabalho, etc.).

A vertente microdinâmica, por sua vez, procura analisar a transformação e evolução tecnológica a partir das características intrínsecas às tecnologias (ou como veremos adiante, aos paradigmas e trajetórias tecnológicas) e aos setores econômicos e empresas - em suas individualidades - em que são desenvolvidas e/ou utilizadas. Na realidade, constitui uma tentativa de integração de concepção Schumpeteriana de concorrência centrada nas inovações com a microeconomia não neoclássica voltada para a análise das estruturas de mercado e dos padrões de competição (desenvolvida a partir dos trabalhos de Bain, J., 1956; Labini, S. 1956 e Steimdl, J. 1952), buscando compreender o funcionamento dos mercados industriais a partir de sua dinâmica de transformação, na qual o componente da mudança tecnológica possui o papel preponderante (*) e (**).

(*) Os principais autores que utilizamos são: Winter, S.; e Nelson, R., da Universidade de Yale (EUA) e Dosi, G.; e Pavitt, K., da Universidade de Sussex (R.U.), adeptos, respectivamente, da corrente comportamental evolucionista e da estrutural "fraca", segundo a denominação de Dosi. Além destes, recorreremos a autores que estão trabalhando no tema, particularmente Possas, M.L.; e Erber, F.E., que desenvolveram e permitiram o esclarecimento dos conceitos e idéias geradas por esta vertente (vide bibliografia).

(**) Note-se que se partirmos deste referencial setorial ou microeconômico podemos também chegar à análise dos impactos macroeconômicos - de maior ou menor amplitude - das inovações, através do estudo das interações e hierarquias econômicas e tecnológicas inter-setoriais (relações de compra e venda, relações de tecnologia, etc.). No entanto, as determinações se dão da esfera setorial para o conjunto do sistema.

Segundo esta abordagem, os determinantes da gestação e evolução de uma nova tecnologia envolvem duas dimensões distintas, se bem que relacionadas. De um lado, o progresso técnico depende das características endógenas inerentes a uma determinada tecnologia. As inovações não se dão de forma aleatória e flexível de acordo com as necessidades subjetivas ou objetivas dos agentes econômicos ou do mercado (como advogam os adeptos da concepção "demand pull"); mas sim a partir dos limites técnicos e perceptivos associados a cada grupo de tecnologias que predominam num setor em um determinado momento. De outro lado, e afastando-se de uma concepção puramente científica e tecnológica (denominada "technology push"), a consolidação e evolução de uma tecnologia depende de fatores econômicos e institucionais e, particularmente, de sua inserção nas estratégias empresariais que, por sua vez, são condicionadas (ao mesmo tempo que as condicionam) por estruturas de mercado específicas. Ou seja, seguindo-se a concepção Schumpeteriana, são as expectativas de obtenção de lucros extraordinários que levam as empresas a correr o risco de um empreendimento inovador, investindo numa das direções possíveis oferecidas pelas novas tecnologias que estão em fase de gestação ou de desenvolvimento. Esta lucratividade esperada associada à inovação dependerá tanto das características dos agentes produtivos e do(s) mercado(s) específico(s) em que são utilizadas quanto da natureza dos seus atributos internos.

Vejamos inicialmente as principais contribuições e conceitos fornecidos por alguns autores desta vertente para o entendimento da dimensão endógena da evolução tecnológica. Posteriormente, analisaremos o papel desempenhado pelos fatores econômicos e institucionais e os determinantes da formação de assimetrias e sua relação com o nascimento de distintas estruturas industriais. Finalmente, indicaremos algumas especificidades setoriais, no que concerne aos padrões de geração e difusão de inovações. (*)

(*) A apresentação de alguns dos principais elementos conceituais da vertente microdinâmica, efetuado a seguir, tomou como base as indicações teóricas e bibliográficas contidas no texto "Em direção a um paradigma microdinâmico: A abordagem neo-Schumpeteriana" de Mário L. Possas (1988).

2. A Dimensão Endógena do Progresso Técnico

Em um nível mais elementar, a direção do progresso técnico estaria condicionada pelos bloqueios ou entraves técnicos presentes nos procedimentos tecnológicos associados ao lançamento ou utilização de novos produtos ou processos no mercado. O desenvolvimento ou comercialização de uma inovação recorrentemente traria um leque de "gargalos" técnicos não solucionados inicialmente que constituiriam o caminho natural dos esforços de P&D no sentido de melhorar a performance dos novos produtos ou processos em uso. O aparecimento de uma inovação dificilmente dar-se-ia de forma totalmente acabada com a plena adequação de todo o processo produtivo (ou da qualidade, no caso de um produto) envolvido. Além do processo de aprendizado na produção e uso ("learning by doing and learning by using") das inovações, necessitar-se-ia de atividades de P&D voltadas especificamente para corrigir os desbalançamentos presentes nos novos processos introduzidos. Desse modo, as inovações recém lançadas já trariam embutida em si os rumos prováveis do progresso técnico relacionado à melhoria de sua performance, caracterizando um processo eminentemente cumulativo (Rosenberg, N., 1976).

A partir do reconhecimento da existência desta lógica interna do desenvolvimento tecnológico, Nelson, R. e Winter, S. (1977 e 1982) desenvolvem o conceito de trajetória natural, que apresentaremos a seguir.

Ao invés dos procedimentos maximizadores as empresas seriam movidas por procedimentos rotineiros ("rules of thumb") necessários ao desempenho de suas atividades num contexto de incerteza. Estes procedimentos envolveriam as decisões correntes ligadas à produção, as decisões de investimento e, o que nos interessa mais diretamente, as atividades de busca ("search") de novos - e mais lucrativos - procedimentos a serem por elas adotados. Ou seja, haveria uma rotina de busca voltada para a alteração das atividades usuais da própria empresa, a exemplo de suas estratégias de mercado, gerenciamento e tecnologia. Quanto a esta última, a expressão de busca sistemática de novos

ou melhoradas tecnologias são os departamentos institucionalizados de pesquisa e desenvolvimento (P&D) presentes numa grande proporção das grandes empresas industriais. Haveria assim rotinas de gastos (uma determinada porcentagem do faturamento, por exemplo) e de seleção e desenvolvimento linhas de P&D, dentre outras, que teriam a função de gerar modificações (ou mutações, na linguagem evolucionista) nos processos e/ou produtos das empresas, dando origem ao progresso tecnológico. A questão que se coloca é: a direção das atividades de P&D e do progresso técnico são aleatórias e comportam infinitas possibilidades de acordo com as necessidades econômicas ou se dão de modo direcionado e dentro de um leque limitado de possibilidades?

Para responder a uma questão deste tipo é que os autores desenvolvem o conceito de trajetória natural. Os conhecimentos tecnológicos ligados a um grupo particular de inovações caracterizariam um determinado regime tecnológico, configurando um leque, restrito, de possibilidades factíveis de progresso técnico. Após o desenvolvimento de uma nova tecnologia ou instauração de um novo regime tecnológico (tecnologias de síntese química na indústria farmacêutica, por exemplo), o padrão de inovações e desenvolvimentos ulteriores seguiria uma lógica "natural" voltada para a melhoria das variáveis relacionadas àquela tecnologia ou regime, conformando trajetórias naturais de progresso técnico. Está implícito nesta relação entre regime tecnológico e trajetórias naturais que "o resultado da pesquisa de hoje é simultaneamente uma nova bem sucedida tecnologia e o ponto natural para as pesquisas de amanhã" (Nelson e Winter, 1982). Assim sendo, as atividades de P&D se dariam de forma direcionada e limitada, de modo que o progresso técnico seguiria uma trajetória natural e, portanto, cumulativa.

Note-se que a existência de trajetórias não significa que os resultados das atividades de P&D são conhecidos a priori. Na realidade, estes ocorrem dentro de um leque determinado de possibilidades. Trata-se de um processo heurístico, não algorítmico de busca, no

qual a lucratividade efetiva e potencial, a superioridade tecnológica e os erros e acertos econômicos e tecnológicos da direção adotada, entre outros fatores, são avaliados constantemente, retro-alimentando os rumos das atividades de P&D e da mudança tecnológica. A trajetória natural é sobretudo um fator que condiciona e direciona a estratégia de P&D, na medida em que indica os caminhos onde a obtenção de bons resultados são mais factíveis, representando uma continuidade em relação às inovações bem sucedidas geradas anteriormente e que ainda apresentam potencial de progressos tecnológicos ulteriores. Seguir a trajetória natural é um procedimento racional, rotineiro e heurístico de busca frente ao quadro de incerteza quanto as possibilidades de progresso técnico. Como os resultados da busca não são conhecidos "ex-ante", a melhor e mais racional estratégia é avançar dentro do leque de possibilidades oferecido pelas trajetórias naturais já estabelecidas.

Como veremos com mais detalhe adiante, os autores enfatizam que os determinantes dos passos concretos da evolução de uma tecnologia, bem como de sua supremacia em relação às tecnologias tradicionais, não se restringem aos fatores de ordem técnica e científica. A vigência de um regime tecnológico e das trajetórias naturais associadas pressupõe a convergência de um conjunto de variáveis econômicas, tecnológicas, políticas e institucionais que propiciam a sua instauração e condicionam sua evolução. Estas variáveis, com ênfase para aquelas ligadas ao mercado, atuariam principalmente como fatores seletivos e orientadores das tecnologias que serão adotadas e desenvolvidas.

Apresentando uma abordagem semelhante a de Nelson e Winter quanto aos determinantes internos da evolução tecnológica, Dosi, G. (1982 e 1984) desenvolve os conceitos de "paradigma tecnológico" e de "trajetória tecnológica" que permitem analisar tanto os momentos de continuidade progressiva da mudança tecnológica - nos quais o conceito de trajetória natural é bastante adequado - quanto os momentos de ruptura tecnológicas e transformações qualitativas na estrutura produtiva que se caracterizam mais próxi-

mamente os processos Schumpeterianos de destruição criada. Desta forma, o autor desenvolve um corpo teórico que é adequado à análise dos períodos de maturidade e de transformação das estruturas oligopólicas e dos condicionantes envolvidos na geração de inovações de caráter incremental e naquelas de caráter mais radical, a exemplo das presentes na microeletrônica e na nova biotecnologia.

O conceito de paradigma tecnológico constitui-se, segundo o próprio autor, na aplicação do conceito de Thomas Kuhn (1969) de paradigma científico no campo tecnológico. Vejamos inicialmente algumas características deste último que nos permitirão uma melhor compreensão do primeiro.

O conceito de paradigma científico procura elucidar a natureza da evolução da pesquisa científica. Esta se daria baseada em paradigmas que definiriam as concepções, crenças, procedimentos e valores adotados por uma determinada comunidade científica vinculada a um campo particular de conhecimento, oferecendo, assim, um padrão de solução de problemas de caráter científico. Mais do que regras formais, um paradigma estaria associado a uma certa percepção do mundo (seria uma Gestalt), envolvendo e lastreando as atividades científicas, os problemas cuja resolução fosse potencialmente factível pelo exercício destas atividades e os próprios dados a serem observados. Os paradigmas envolveriam uma determinada visão do mundo que levaria a uma seleção do objeto científico, do padrão de pesquisa, dos problemas e da própria "realidade" relevante. Qualquer objeto, procedimento, problema ou fato não relacionado ao paradigma não seria percebido como de natureza científica, não obtendo portanto a legitimidade social para ser enquadrado nas atividades de pesquisa.

A evolução da pesquisa científica se daria através da superação descontínua dos paradigmas estabelecidos por novos paradigmas. Haveria períodos de continuidade, caracterizados pela evolução do conhecimento científico no interior de um paradigma já estabelecido, e períodos revolucionários de total descontinuidade e ruptura em relação ao padrão de pesquisa científico estabelecido, caracterizados pela emergência de novos paradigmas e pelo abandono dos pa-

radigmas até então vigentes.

Deste modo, a instauração de um novo paradigma significa uma realização revolucionária sem precedentes que simultaneamente é aberta ou incompleta o suficiente para permitir a evolução científica normal. De acordo com as palavras do autor, "o sucesso de um paradigma...é, em grande parte, uma promessa de sucesso...A ciência normal consiste na atualização desta promessa, atualização que se obtém ampliando-se o conhecimento daqueles fatos que o paradigma apresenta como particularmente relevante, aumentando-se a correlação entre estes fatos e as predições do paradigma e articulando-se ainda mais o próprio paradigma" (idem). O paradigma delimita, deste modo, o campo da pesquisa científica normal, oferecendo o padrão de pesquisa adequado para a solução dos problemas por ele selecionados como relevantes. Assim, um novo paradigma traz embutido em si uma clara idéia de progresso que é efetivada na medida em que a ciência normal se desenvolve.

A transposição (não direta e qualificada) do conceito de paradigma do sistema científico para o sistema tecnológico efetuada por Dosi parte da suposição de que, analogamente ao verificado na evolução científica, a evolução tecnológica também ocorre baseada em paradigmas associados a uma tecnologia ou a grupos específicos e proximamente relacionados de tecnologias (tecnologias de sínteses orgânicas, biotecnologias farmacêuticas, etc.), sejam aquelas de maior impacto e abrangência no sistema econômico ou aquelas de caráter mais específico e setorializado (*). Os pa-

(*) Sempre que utilizamos a noção Kuhniana de paradigma, aplicada no campo da tecnológico, estamos associando-a a formas de percepção relacionadas aos modelos ou padrões de solução de problemas. Não pretendemos, assim, entrar em questões de caráter epistemológico sobre a natureza e genealogia da atividade científica. Na realidade, para aceitar a utilização do conceito de paradigma, faz como o empregamos, basta que com a idéia de o progresso técnico ocorre baseado em determinados padrões perceptivos que determinam a direção e os limites de sua evolução.

paradigmas tecnológicos refletem, em termos mais gerais, uma visão ou percepção da realidade tecno-econômica comum aos grupos específicos de tecnólogos (aqueles envolvidos com a geração, desenvolvimento ou uso produtivo de uma tecnologia, como engenheiros, cientistas, gestores, técnicos e operários), acerca dos padrões e procedimentos válidos de pesquisa e desenvolvimento, dos problemas tecnológicos possíveis de serem solucionados por estas atividades e dos objetivos de alcance factível. Deste modo, um paradigma tecnológico constitui uma percepção particular de um universo tecnológico que fornece um "modelo ou padrão de solução de problemas tecnológicos selecionados, baseado em princípios selecionados derivados das ciências naturais e em tecnologias materiais selecionadas" (Dosi, 1984).

A percepção associada ao paradigma significa uma seleção, no campo das possibilidades tecnológicas, dos procedimentos, problemas e objetivos que podem levar ao progresso técnico. Utilizando os termos empregados por Nelson e Winter, a adoção de um paradigma envolve, simultaneamente, uma heurística positiva e negativa, segundo a qual selecionam-se tanto os problemas e as ações que devem ser considerados para se chegar ao avanço tecnológico quanto aqueles que não devem ser abordados, posto que não são percebidos pela visão associada ao paradigma como tecnologicamente relevantes.

Precisando um pouco melhor esta noção de paradigma tecnológico, Dosi propõe as seguintes características gerais que permitiriam sua identificação numa área tecnológica específica:

- a) presença de tarefas tecnológicas genéricas;
- b) uso de tecnologias materiais selecionadas;
- c) exploração de propriedades naturais particulares de natureza físico-química (permiteme acrescentar as propriedades biológicas);
- d) existência de dimensões econômicas e tecnológicas, cuja evolução da performance nas suas mútuas interações define o progresso tecnológico no interior do paradigma.

A partir da instauração de um novo paradigma tecnológico - identificado na forma indicada acima - inicia-se um processo inovativo incremental caracterizado pela melhoria da performance na mencionada interação das variáveis técnicas e econômicas selecionadas pelo paradigma como relevantes. À semelhança do que ocorre no período de evolução da ciência normal, estas inovações ulteriores significam a realização progressiva das novas perspectivas tecnológicas plasmadas pelo novo paradigma tecnológico, posto que as inovações primárias (na terminologia Schumpeteriana) associadas a este último estão sempre sujeitas a melhorias sucessivas que levam a um processo de mudança tecnológica relativamente contínuo e cumulativo, no interior da nova percepção de progresso técnico associada ao paradigma recém-instaurado.

Deste modo, o paradigma tecnológico traz no seu próprio bojo uma visão prospectiva dos rumos possíveis do progresso técnico, através da resolução seqüencial dos problemas por ele próprio engendrados. Estes rumos, virtuais, de avanço tecnológico definidos pelo paradigma é o que define o conceito de trajetórias tecnológicas, bastante semelhante ao conceito de trajetórias naturais de Nelson e Winter. Vale dizer, um paradigma tecnológico apresenta um leque restrito e não determinístico de possibilidades de progresso técnico, configurando trajetórias "normais" ou trajetórias tecnológicas. Estas últimas são selecionadas e efetivamente perseguidas pelos agentes econômicos, através do direcionamento de suas atividades de P&D, segundo a lógica capitalista e microeconômica de decisão, determinando uma trajetória efetiva de progresso técnico.

É nesta perspectiva que podemos entender a afirmação de Dosi de que, enquanto os paradigmas tecnológicos representam uma determinação relativamente exógena da mudança tecnológica, o pro

gresso técnico ao longo das trajetórias tecnológicas é determinado endogenamente no âmbito das decisões econômicas. (*) Superasse assim a dicotomia simplista entre os adeptos da determinação do mercado ("demand-pull") ou da oferta ou ciência e tecnologia ("technology-push") sobre o processo de mudança tecnológica. O paradigma e suas trajetórias representariam determinações tecnológicas, oferecendo um leque de soluções possíveis, e o mercado - entendido como o espaço das decisões empresariais - selecionaria as tecnologias ou trajetórias a serem efetivamente desenvolvidas. Desta forma, o mercado seria "soberano" dentro dos limites impostos pelos paradigmas tecnológicos vigentes.

Os incentivos para a busca de um novo paradigma surgiriam decorrência de novas possibilidades abertas pelo avanço científico - ainda mais num contexto no qual as tecnologias estão crescentemente vinculadas ao avanço no conhecimento científico e, portanto, aos paradigmas científicos- e/ou pelas dificuldades econômicas ou tecnológicas de continuação do progresso técnico no interior do paradigma vigente. A queda da lucratividade empresarial e/ou as possibilidades (ou "ameaças") competitivas - de aumento dos lucros, de crescimento ou de liderança de mercado - potencialmente abertas por um novo paradigma científico ou tecnológico determinariam a crise dos paradigmas tradicionais e os esforços de busca de novos paradigmas, particularmente através do redirecionamento das atividades de P&D próprias ou contratadas.

Observe-se que não existe necessariamente uma correspon

(*) Observe-se que a noção de paradigmas implica que o progresso técnico possui uma dimensão endógena a ele mesmo. Isto tem o mesmo significado do que afirmar que ele possui uma dimensão exógena aos "sinais" econômicos de mercado.

ênça biunívoca entre paradigma tecnológico e base técnica setorial. Um mesmo paradigma tecnológico pode estar presente em diferentes graus em distintos setores ou, inversamente, em um mesmo setor industrial podem conviver diversos paradigmas tecnológicos complementares e mesmo substitutivos, como mencionaremos a diante. Assim sendo, de acordo com a concepção de Dosi, não há sentido falar de paradigma tecnológico em um nível muito abrangente - paradigma tecnológico fordista, por exemplo - envolvendo tarefas distintas tecnológicas, tecnologias materiais, propriedades naturais e dimensões econômicas e tecnológicas distintas.

A respeito da convivência ou superação de novos ou tradicionais paradigmas ao menos parcialmente competitivos, é importante assinalar, seguindo as considerações de Rosenberg (1976) sobre a evolução das tecnologias, que, ao contrário do verificado na História dos paradigmas das ciências naturais, os paradigmas tecnológicos em geral somente são totalmente superados em certos casos e após um processo bastante longo. Paradigmas competitivos podem conviver, mesmo que a superioridade de um sobre o outro seja reconhecida pela maior parte dos agentes econômicos. De um lado, sempre podem existir áreas específicas de mercado nas quais o paradigma tradicional demonstre ainda ser competitivo. De outro lado, a presença de incerteza e diversidade no cálculo econômico capitalista, bem como nas condições econômicas e institucionais específicas vividas pelos diversos agentes (experiência com uma determinada tecnologia, obtenção de lucratividade em "nichos" de mercado, etc.), levam a uma heterogeneidade nas decisões de inovação que permite a convivência de paradigmas competitivos distintos. Somente o mecanismo "ex-post" da concorrência poderá levar ao desaparecimento de um paradigma estabelecido através das "penalidades" engendradas pela competição (pre-

juízos, perda de mercado, etc.). Mas isto depende da "força" do novo paradigma - que pode ser definida pelo seu potencial de exclusão de outros paradigmas (*) - e das características dos setores impactados que podem induzir ou não a convivência de tecnologias de performance distinta.

Vejamos agora mais detidamente o papel desempenhado pelos fatores econômicos e institucionais na mudança tecnológica.

(*) Dosi define desta forma a "força" de uma trajetória tecnológica. Penso que esta definição pode ser estendida para o conceito de paradigma tecnológico.

3. Fatores Econômicos e Institucionais

A análise econômica da tecnologia de acordo com esta abordagem microdinâmica promove o cruzamento das características associadas às tecnologias - o paradigma e a trajetória tecnológica - com as características estruturais e estratégicas dos setores ou mercados impactados. Analiticamente pode-se tanto pensar a dinâmica setorial a partir da configuração do(s) paradigma(s) e da(s) trajetória(s) tecnológica(s) associada(s) existentes em um setor, quanto a emergência e consolidação de um paradigma e das trajetórias tecnológicas a partir das distintas dinâmicas setoriais em que estão presentes. No caso da biotecnologia, por exemplo, trata-se de entender sua consolidação e evolução considerando as especificidades dos setores envolvidos - neste estudo procura-se entender sua evolução nos segmentos farmacêuticos - no que se refere aos aspectos econômicos e institucionais; ou de, inversamente, analisar a dinâmica de competição Schumpeteriana num setor no qual o paradigma biotecnológico exerce impacto efetivo ou potencial, se bem que possivelmente em conjunto com outros paradigmas complementares ou alternativos, que também devem ser considerados.

De um ponto de vista mais geral, as características econômicas e institucionais vigentes nos distintos setores de atividade econômica são consideradas pelos autores representantes das duas correntes teóricas aqui analisadas como fatores seletivos que determinam as tecnologias que serão adotadas e desenvolvidas, de forma mais ou menos intensa, dentro do leque de possibilidades oferecidos pelos paradigmas - ou regimes tecnológicos na acepção de Nelson e Winter - e trajetórias vigentes ou em gestação. Tentando estabelecer uma ordenação, podemos dizer que certos paradigmas científicos que apresentam possibilidades tecnológicas oferecem uma configuração potencial de paradigmas tecnológicos alternativos ou complementares que, por sua vez, trazem embutidos possibilidades diversas de progresso tecnológico, consubstanciadas num leque de trajetórias tecnológicas associadas a cada paradigma. Os fatores econômicos e institucionais - lucratividade esperada, capacitação tecnológica empresarial, estruturas dos dife-

rentes mercados, grau de competitividade, regulação governamental da atividade econômica, etc. - levariam a uma seleção pelos agentes - aqui consideramos sobretudo as empresas - dos paradigmas e trajetórias que serão efetivamente testados, adotados e desenvolvidos, determinando, assim, a direção e o ritmo efetivo de progresso técnico.

A seleção é verificada tanto com relação às opções dentro do leque de paradigmas tecnológicos possíveis - associados aos novos paradigmas científicos - quanto com relação às trajetórias tecnológicas que serão adotadas de fato no interior do(s) paradigma(s) selecionado(s). É um processo que se estende desde o avanço no conhecimento científico, passando pelo surgimento de novas oportunidades tecnológicas, até o lançamento de um novo produto ou processo no mercado, ao longo do qual o fator econômico vai se tornando progressivamente dominante, dentro das opções dadas pelo "estado de arte" científico e tecnológico. O importante a enfatizar é que a escolha, heurística, de um novo paradigma tecnológico a desenvolver - e mesmo de áreas relacionadas das ciências naturais - constitui tão somente um primeiro passo do processo seletivo. Sucede-se a ele a escolha das trajetórias tecnológicas mais promissoras e a própria utilização comercial das tecnologias desenvolvidas. A rotina de busca implica uma reavaliação contínua de todos os passos atingidos, incluindo os resultados comerciais iniciais. De acordo com este processo avaliativo, paradigmas e trajetórias poderiam ser reforçados, abandonados, restringidos ou redirecionados. É neste sentido, como atestam Nelson & Winter, que perde sentido a rígida dicotomia Schumpeteriana entre invenção e inovação. Há na realidade um intenso processo de "feedback", interativo, que faz com que ambas evoluam de forma articulada, interdependente e com uma relativa simultaneidade no tempo.

O processo de seleção empresarial ocorre no âmbito das decisões microeconômicas e tem como motor básico as expectativas de ganhos financeiros e competitivos originados da introdução de uma inovação no mercado e/ou as ameaças competitivas decorrentes da possibilidade de

ficar tecnologicamente defasado - implicando em perdas de mercados e de rentabilidade - frente aos concorrentes que estão à frente no processo inovativo. Recompensas e ameaças ("carrot and stick", nos termos dos autores) seriam os elementos gerais vinculados às decisões microeconômicas de inovar, seja através da geração de uma nova tecnologia ou da imitação, adoção e acompanhamento dos avanços obtidos por outros agentes. Frise-se que o contexto de incerteza em que são formadas as expectativas permeia todo o processo de investimento em inovações. Quanto mais incertas forem as expectativas técnicas e econômicas quanto à performance do novo paradigma, mais dispersas e lentas serão as decisões ligadas à sua adoção e/ou desenvolvimento.

O mercado atua seletivamente em dois momentos analiticamente distintos. Num primeiro momento, os agentes inovadores - empresas geradoras de inovações ou imitadoras - selecionam "ex-ante" as tecnologias (paradigmas e trajetórias) para as quais serão canalizados os esforços financeiros e humanos, a partir das expectativas quanto aos resultados técnicos e econômicos futuros e, possivelmente, à luz dos resultados preliminares obtidos na utilização comercial já verificada. Num segundo momento, a seleção ocorre no mercado comprador propriamente dito - seja a demanda pessoal ou a industrial - de acordo com a performance "ex-post" (ganhos e prejuízos) da nova tecnologia frente às tradicionais. Nesta fase final, o mercado seleciona produtos e processos cuja existência foi previamente determinada pela natureza dos paradigmas tecnológicos e pelas decisões empresariais. Sendo assim, é logicamente inconcebível a preexistência de sinais no mercado que indiquem suas "necessidades" objetivas ou subjetivas de progresso técnico, direcionando desta forma os rumos das inovações. O mercado atua primordialmente como um indicador objetivo do grau de acerto da escolha empresarial em apostar num determinado paradigma e trajetória tecnológica, influenciando, conseqüentemente, as estratégias futuras de P&D, seja no sentido da manutenção das linhas previamente adotadas ou de sua reformulação.

* seleção das tecnologias para o mercado

esfera das decisões individuais dos agentes econômicos com relação às tecnologias que deve desenvolver quanto no âmbito dos resultados da luta competitiva dos distintos agentes pelo espaço econômico através de estratégias de inovação diversas. Ou seja, a competição Schumpeteriana centrada nas inovações implica ganhos e perdas de mercado por parte das empresas, de acordo com o sucesso econômico e tecnológico das distintas estratégias de busca adotadas. No limite, algumas empresas, que optaram por paradigmas e trajetórias mais poderosos, crescerão, ocupando parcelas mais expressivas de mercado; e outras, que seguiram estratégias "perdedoras", serão eliminadas. Deste modo, a seleção é simultaneamente uma seleção de tecnologias e de empresas inovadoras (*).

Quanto aos elementos seletivos de natureza institucional stricto sensu, cabe enfatizar, neste nível setorial de análise, aqueles vinculados às políticas governamentais e à infra-estrutura de ciência e tecnologia; sem, contudo deixar de reconhecer a importância das características mais gerais vinculadas às particularidades dos distintos países (papel do Estado e do setor privado no desenvolvimento econômico, relações de trabalho, inserção na economia internacional, etc.). Com relação à política governamental, o mecanismo seletivo opera principalmente através do estabelecimento de prioridades e das medidas de regulação das atividades econômicas. O estabelecimento de prioridades para determinadas tecnologias pode se dar explicitamente por meio de políticas industriais e de ciência e tecnologia; ou implicitamente através de outras políticas, a exemplo da política de segurança nacional ou de defesa, como no caso da microeletrônica, e da política de saúde, no caso da biotecnologia. Alguns dos instrumentos mais usuais destas políticas são: incentivos financeiros, fiscais e cambiais para atividades selecionadas, garantia de compras governamentais dos novos produtos desenvolvidos, intervenção direta do Estado no desenvolvimento tecnológico, na produção e na transferência de tecnologia, se

(*) Isto é o que caracteriza um processo de difusão das inovações por seleção, em contraposição à difusão por aprendizado. Sobre estas duas modalidades de difusão, ver Dosi, 1988, p. 111, 1988.

leção de agentes para os quais os incentivos serão canalizados de acordo com algum atributo específico (empresa nacional, desenvolvimento de uma tecnologia prioritária, etc.) e política de mercado, incluindo sua reserva em áreas prioritárias.

Enquanto agente regulador da atividade econômica, o Estado impõe normas e restrições ao desenvolvimento tecnológico, que são mais ou menos importantes de acordo com as características dos setores envolvidos com uma determinada tecnologia. No caso da biotecnologia em saúde, por exemplo, destacam-se a política de meio ambiente e segurança biológica (restrição à liberação no ambiente de organismos geneticamente manipulados, entre outras), a de propriedade industrial (o reconhecimento do patenteamento na área da saúde) e a de vigilância sanitária (os requisitos impostos para introdução de uma substância terapêutica ou profilática no mercado). Estas políticas, muitas vezes, constituem fatores importantes que condicionam as atividades de P&D e que induzem o surgimento de vantagens e de barreiras à entrada.

Com relação à infra-estrutura de ciência e tecnologia, basta realçar que o desenvolvimento de uma tecnologia por um determinado agente ou país depende, em grande medida, da capacitação prévia das instituições (empresas, universidades e institutos de pesquisa) em áreas tecnológicas relacionadas. Dependendo da história das instituições, será selecionado um ou outro grupo de tecnologias a desenvolver. Por outro lado, também são importantes certos padrões institucionais de intervenção nas atividades de P&D, a exemplo da tradição empresarial na execução destas atividades, do padrão de articulação existente entre instituições de pesquisa e desenvolvimento e empresas e do aparato público de ciência e tecnologia.

O conjunto de fatores supra-citados, de natureza eminentemente institucional, condicionam fortemente a escolha por parte dos agentes econômicos dos paradigmas e trajetórias tecnológicas que serão desenvolvidos e o ritmo de progresso técnico efetivo. As decisões empresariais de investir são afetadas, portanto, por limitações institucionais impostas, de um lado, pela natureza interna das tecnologias potenciais e, de outro lado, pelo ambiente econômico e institucional em que está inserida.

4. Formação de Assimetrias e Estrutura Industrial

A evolução e potencial transformador dos paradigmas e trajetórias tecnológicos em distintos setores de atividade econômica - e países - podem ser analisados e prospectivamente avaliados a partir de certos conceitos ou atributos gerais relacionados às suas características tecnológicas e econômicas. São eles: (*)

a) Cumulatividade

Como mencionado anteriormente, na própria idéia de trajetória tecnológica ou de trajetória natural está embutida a noção de progresso tecnológico cumulativo, a partir da melhoria na performance das variáveis técnicas e econômicas definidas pelo paradigma como relevantes. De acordo com as características internas de uma nova tecnologia, e com as condições específicas de cada empresa ou setor, haverá uma maior ou menor cumulatividade potencial.

Esta característica possui importantes implicações na competitividade tecnológica presente nos setores industriais e mesmo em indústrias nacionais. As empresas - ou países - com maior capacitação numa tecnologia com elevada cumulatividade tenderão a obter crecentes vantagens técnicas e econômicas frente a seus concorrentes menos capacitados em grupos correlatos de tecnologias. Note-se que esta capacitação cumulativa decorre tanto das experiências acumuladas em estratégias explícitas de P&D, que seguem, como visto, uma determinada trajetória tecnológica, quanto de conhecimentos tácitos adquiridos pelos agentes e grupos especializados de recursos humanos na produção e uso de inovações ("learning by

(*) A análise da importância destes conceitos na evolução tecnológica foi desenvolvida, dentre outros, por Dosi, G. (1984 e sd); Nelson, R. & Winter, S. (1982); e Dosi, G. et alii (1986).

doing" e "by using". Isto posto, pode-se afirmar que quanto maior a cumulatividade tecnológica maior tende a ser o "gap" entre os diferentes agentes ou países e mais difícil a difusão das inovações por imitação ou aprendizado (**).

b) Oportunidade tecnológica

Este conceito refere-se ao do potencial inovativo associado a cada paradigma tecnológico. De acordo com as características internas a uma tecnologia, seu potencial inovação (ou grau de inovatividade) será mais amplo ou mais restrito, relativamente a um mesmo nível de esforços. Quanto maior for a inovatividade de um paradigma, mais difícil será alcançar os agentes que saíram à frente.

c) Diversidade

Ao contrário de uma tendência à homogeneidade tecnológica e econômica entre as empresas (como advoga a microeconomia neoclássica), convivem em um mesmo espaço econômico agentes com experiências tecnológicas e econômicas distintas, e com comportamentos rotineiros e de busca diferenciados. Mesmo não considerando os diferenciais de performance dos agentes (custos, margem de lucros, etc.), deve-se reconhecer que eles são diversos. Seu passado técnico, econômico e comportamental constitui a base sobre a qual se consolidará seu desenvolvimento tecnológico futuro. A capacitação ou experiência numa determinada área tecnológica ou

(**) A idéia de "gap" está necessariamente relacionada a uma noção de fronteira tecnológica. Esta é definida por Dosi (1984) como o ponto mais elevado atingido em uma trajetória, em termos da performance da dimensão técnica e econômica da nova tecnologia. Neste sentido, quanto mais cumulativa for uma tecnologia, maior será a probabilidade de surgimento de uma defasagem expressiva entre os agentes que saíram à frente, e estão na fronteira, e os de mais. Estes últimos, então, defrontar-se-ão com uma maior dificuldade de aprendizado, ficando limitada a difusão por esta via, seja através de P&D, de aprendizado na produção e/ou uso da inovação ou de externalidade (intercâmbio de pessoal, infra-estrutura de C&T, etc.).

de mercado confere a uma empresa - ou país - certas particularidades que estimulam, ou não, seu envolvimento com um determinado paradigma tecnológico. A atuação prévia de um agente numa área próxima a uma nova tecnologia constitui uma expressiva vantagem e estímulo ao seu desenvolvimento. Consequentemente, a diversidade (ou variedade) é um elemento importante para a geração de inovações, na medida em que torna prescindível a unanimidade na avaliação de uma nova tecnologia. Para a gestão de um novo paradigma basta que alguns agentes apostem nele, a partir de sua capacitação tecnológica e econômica específica.

d) Apropriabilidade

A apropriação privada dos frutos do progresso técnico é o elemento básico determinante do grau de comprometimento empresarial com um novo paradigma tecnológico. Não basta que uma tecnologia apresente um elevado grau de oportunidade tecnológica e de cumulatividade e que seja próxima à base econômica ou tecnológica da empresa para justificar os investimentos no seu desenvolvimento. É necessária a presença de perspectivas concretas de apropriação dos ganhos pelo inovador. Além da natureza do paradigma tecnológico, estas perspectivas dependerão fortemente das características singulares presentes nas distintas estruturas industriais, incluindo os aspectos institucionais vigentes. A apropriabilidade de uma inovação ao nível setorial, refletida no incremento de rentabilidade que potencialmente propicia, constitui-se, assim, num fator explicativo básico do grau de comprometimento de uma indústria específica com um novo paradigma. A "aposta" só se concretiza havendo uma expressiva probabilidade de ganhos privadamente apropriados. Como consequência, a elevada apropriabilidade por uma firma, setor ou país implicará maior dificuldade de difusão das inovações para agentes menos capacitados.

e) Assimetrias (*)

Este conceito talvez seja, em conjunto com a incorporação da incerteza, o elemento distintivo primordial da análise evolucionista e estrutural neo-Schumpeteriana em relação a tradição microeconômica neoclássica. Ao invés de uma tendência no sistema econômico à homogeneidade econômica e tecnológica entre os agentes, o que se verifica é uma tendência permanente à formação de assimetrias irreversíveis - e, portanto, não anômalas - que levam as empresas a apresentarem diferenças econômicas e técnicas relacionadas a custos, capacitação e potencial inovativo, margens e taxas de lucro, parcela de mercado, potencial de crescimento e de sucesso tecnológico etc. Na realidade, as assimetrias são um tipo de diversidade que se caracteriza não só pela variedade tecnológica, econômica e comportamental, mas também por um diferencial, hierarquizável, de performance econômica e tecnológica entre as unidades participantes de uma indústria.

As assimetrias tecnológicas (relacionadas a custos, capacitação em tecnologias em determinados grupos de produtos, etc.) são resultantes - ao mesmo tempo em que condicionam, num processo de "feed-back" - dos impactos dinâmicos dos atributos técnicos e econômicos de uma inovação apresentados acima. Vale dizer, havendo diversidade empresarial e tecnológica, a intensidade das assimetrias, bem como de sua evolução, será positivamente relacionada com o grau de oportunidade, de cumulatividade e de apropriabilidade tecnológica. Inovações específicas a um grupo de empresas, com elevado potencial de melhorias que se dão de forma cumulativa, e cujos resultados econômicos e tecnológicos são apropriados pelos inovadores, geram estruturas industriais heterogêneas e assimétricas, nas quais

(*) As assimetrias não foram tratadas aqui como um componente da diversidade - como o fazem Dosi et alii (1986) - somente para realçar o seu papel na conformação de distintas estruturas industriais, como elemento que permite estabelecer uma diferenciação entre empresas e setores.

as empresas inovadoras apresentam maior eficiência, porte, potencial de crescimento, poder de mercado e lucratividade. Em outras palavras, as assimetrias criam barreiras à entrada nos mercados e barreiras à mobilidade em seu interior, gerando, desta forma, diferenciais não elimináveis de rentabilidade entre as empresas e os setores produtivos (*).

De acordo com os níveis de assimetrias verificados numa determinada indústria, estabelecem-se diferentes padrões de difusão tecnológica entre os agentes produtores de inovações. Elevadas assimetrias - concentração do potencial de mercado e tecnológico em um pequeno grupo de empresas, por exemplo - levam a uma menor possibilidade de difusão das inovações tecnológicas entre os participantes do mercado e, conseqüentemente, entre os diversos países. Neste caso, a difusão das novas tecnologias dar-se-ia principalmente - abstraindo a influência de fatores institucionais, como uma política governamental de difusão tecnológica e de apoio às atividades de P&D - através do processo de seleção de empresas, paradigmas e trajetórias. Ou seja, supondo a concentração da capacitação tecnológica e do poder econômico, as firmas marginais encontram dificuldades, talvez insuperáveis, para imitar as firmas inovadoras, de modo que o peso relativo de uma inovação - ou paradigma - numa indústria dependerá do crescimento de sua participação relativa no conjunto das tecnologias geradas e/ou utilizadas pelos agentes inovadores e do aumento da parcela de mercado por estes possuída.

(*) O conceito de barreira à mobilidade, desenvolvido por Caves e Porter (1977), refere-se à idéia de que os fatores que levam à existência de barreiras à entrada numa indústria também geram barreiras à mobilidade entre os distintos segmentos de mercado presentes em seu interior. Este tipo de barreira é relevante sobretudo em indústrias diferenciadas caracterizadas pela presença de distintos grupos de empresas e produtos, como é o caso da indústria farmacêutica (antibióticos, hemoderivados, vacinas, reagentes para diagnóstico, etc.).

No extremo oposto, estariam as situações em que se verifica um nível reduzido de assimetrias (relativa homogeneidade econômica e tecnológica entre as empresas, pequena oportunidade, cumulatividade e apropriabilidade). Nestes casos, a difusão das inovações ocorreria principalmente através de sua imitação pelos participantes do mercado, posto que não haveria bloqueios de grande magnitude de natureza técnica e econômica para o acesso, absorção e mesmo desenvolvimento das novas tecnologias. Seria um processo de difusão por aprendizado (nos termos dos autores acima citados), que provavelmente não implicaria transformações de substância nas estruturas de mercado impactadas (mudanças abruptas no ranking empresarial do setor, entrada e saída de empresas, etc.), comparativamente ao que se poderia esperar no primeiro padrão (*).

Os conceitos apresentados acima e os comentários acerca dos distintos padrões de difusão levam à questão da relação entre progresso técnico e estrutura industrial.

Seguindo a concepção de Dosi - denominada pelo próprio como uma abordagem estrutural fraca, em comparação com a comportamental evolucionista de Nelson e Winter e com a estrutural estática de Bain e Labini -, as estruturas industriais não podem ser consideradas como um parâmetro "dado", imutável, que condiciona a conduta e o desempenho empresarial, incluindo as estratégias inovativas das firmas. Ao contrário, a estrutura é considerada em sua dinâmica de transformação determinada pela evolução tecnológica. De acordo com uma concepção de corte eminentemente Schumpeteriano, o nascimento de novas indústrias está associado ao investimento empresarial na gestação de novos paradigmas tecnológicos. Dependendo do grau de oportunidade, cumulatividade e apropriabilidade relacionadas à nova tecnologia são criadas assimetrias que determinam a evolução dos diferenciais de lucratividade, de potencial de cresci-

(*) Note-se que, havendo uma baixa capacitação tecnológica média numa indústria ou país, é melhor para o processo de difusão, que ela seja de sigualmente distribuída, pois isto implicará um incremento da difusão através da operação dos mecanismos básicos (Dosi, *ibid.*).

mento e de poder de mercado entre as firmas inovadoras (ou Schumpeterianas) e as imitadoras. Simultaneamente, e condicionado pelos mesmos fatores, ocorre um processo de definição progressiva das firmas participantes e não participantes naquele mercado em formação. Ou seja, as assimetrias vão paulatinamente gerando barreiras à mobilidade e barreiras à entrada e, portanto, determinando a natureza da estrutura industrial. Elevadas assimetrias implicariam, dentre outros fatores, estruturas oligopólicas mais concentradas, com grandes diferenciais de custos e de performance entre as empresas. Assimetrias mais brandas levariam ao surgimento de oligopólios mais "competitivos" e, logo, a maior homogeneidade empresarial e a menores taxas de lucro em relação às estruturas mais concentradas.

Não pretendendo esgotar este tema, o que se quer enfatizar é que, de acordo com este processo típico de destruição criadora, as estruturas industriais são endogenamente modificadas pelas estratégias das firmas na busca de inovações. Não obstante, há um movimento de "feed-back" da estrutura para a estratégia empresarial e, portanto, para a evolução tecnológica. Ao mesmo tempo em que a estratégia inovadora modifica a estrutura, esta condiciona, de forma crescente, as estratégias a serem perseguidas pelos agentes. As assimetrias criadas no passado condicionam a criação de assimetrias futuras. Na realidade, de acordo com este modelo estrutural "fraco", há um processo interativo de determinação da estratégia inovadora empresarial e da estrutura industrial, no qual o peso relativo de cada um na determinação sobre o outro se dá de acordo com a etapa evolutiva da estrutura industrial.

Nos momentos de estabilidade da estrutura industrial, que corresponderia à maturidade do(s) novo(s) paradigma(s) tecnológicos, o progresso técnico tende a seguir um ritmo "normal" - determinado pelas atividades rotineiras de P&D - ao longo das trajetórias tecnológicas "normais". Neste momento, a determinação da estrutura industrial e dos padrões competitivos associados sobre a estratégia inovadora assumiria uma importância maior. Já nos momentos de gestação de uma nova indústria, quando associada à emergência de novos paradigmas, os incentivos à inovação seriam mais importantes do que os fatores prévios da estrutura de mercado, até mesmo porque a natureza desta estrutura seria mais precisamente definida após um determina

do período de operação dos impactos das inovações.

Uma questão relevante - sobretudo para este estudo - não muito aprofundada pelos autores aqui considerados, talvez por estarem mais preocupados em estabelecer uma explicação da conformação de novos setores (semi-condutores, por exemplo), diz respeito àqueles casos em que surgem novos paradigmas tecnológicos no interior de estruturas industriais já consolidadas. O fato do surgimento evolutivo de novas indústrias estar geralmente vinculado à presença de novos paradigmas tecnológicos não significa que o inverso seja necessariamente verificado. Ou seja, a gestação e difusão de novos paradigmas não leva necessariamente ao desenvolvimento de novas estruturas industriais. Em muitos casos, ocorrem verdadeiras revoluções tecnológicas, com a substituição quase que completa de paradigmas tradicionais por novos, no âmbito de estruturas industriais sólidas e maduras, a exemplo do que vem sendo verificado em diversos segmentos do complexo químico.

Isto depende, entre outros fatores, da natureza dos novos paradigmas e trajetórias, que podem alterar, em maior ou menor grau, as características estruturais de uma indústria - a exemplo das estruturas de custo que comporta, da presença de economias de escala e do potencial de diferenciação de produtos -; da origem das inovações estar localizada ou não nos agentes líderes do setor considerado; e da estrutura prévia do mercado, particularmente no que se refere à magnitude das barreiras à entrada, que caracterizam estruturas mais ou menos oligopólicas.

Estes casos mais "conservadores" de mudança tecnológica, sem alterações de grande magnitude na estrutura industrial - que, como veremos posteriormente, caracterizam os impactos das inovações em biotecnologia na indústria farmacêutica -, podem ser explicados a partir de uma determinada interação temporal entre inovações, formação de assimetrias e estrutura industrial. Na fase de nascimento de uma indústria ou mercado, a emergência de novos paradigmas tecnológicos que apresentassem inovatividade, cumulatividade e apropriabilidade elevadas poderia levar ao surgimento de assimetrias significativas, econômicas e tecnológicas, entre as empresas, originando uma estrutura oligopólica com alto nível de barreiras à entrada na indústria e barreiras à mobilidade entre os segmentos do mercado. Após a consolidação de uma es

estrutura industrial deste tipo, a emergência ulterior de novos paradigmas - envolvendo, portanto novas revoluções tecnológicas - no seu interior seria fortemente condicionada pelas suas características estruturais e competitivas, a despeito de seu potencial inovativo e cumulativo. Em decorrência da presença de sólidas barreiras à entrada e à mobilidade, as novas tecnologias poderiam não colocar em xeque a estrutura industrial implantada - a menos que levassem a alterações substantivas em seus elementos constitutivos -, havendo somente algumas alterações no "ranking" setorial em função do maior ou menor sucesso da estratégia de P&D de algumas firmas em relação a outras. Nestas situações as assimetrias criadas no passado passariam a condicionar fortemente a geração de assimetrias futuras. Existiria revolução tecnológica, supondo-se a gestação de um novo paradigma; porém, seu impacto na indústria poderia ser conservador em decorrência de assimetrias passadas fortemente consolidadas.

Vejamos a seguir algumas características do processo de mudança tecnológica que são peculiares aos distintos setores produtivos.

5. Características da mudança tecnológica em diferentes setores

Tomando por base as características gerais do processo de mudança tecnológica descritas acima, em particular as referentes à natureza das inovações e ao ambiente seletivo econômico e institucional, pode-se estabelecer uma aproximação subsequente indicando-se padrões setoriais de geração e difusão de inovações com a finalidade de fornecer elementos adicionais para a análise concreta da gestação e evolução de um paradigma e trajetória tecnológica numa determinada indústria.

Seguindo a taxonomia proposta por Pavitt (1984), baseada na análise dos dados referentes a 2000 inovações significativas ocorridas na Grã-Bretanha no período de 1945 a 1979 e às respectivas firmas inovadoras, pode-se distinguir 4 tipos básicos de setores, segundo algumas características genéricas das trajetórias tecnológicas das firmas, a saber: setores denominados por fornecedores ("supplier dominated"), intensivos em escala ("scale intensive"), fornecedores especializados ("specialize suppliers") e baseados na ciência ("science based"). Descreveremos a seguir as principais características tecnológicas presentes nestes setores. (*) e (**)

Setores Dominados por Fornecedores

(agricultura, habitação, serviços privados e indústrias tradicionais-têxtil, couros e calçados, dentre outras)

A característica básica destes setores é a exogeneidade do progresso tecnológico. As inovações que utilizam-

(*) Infelizmente, os dados apresentados por Pavitt possuem um nível de agregação setorial muito elevado (2 dígitos), impedindo uma classificação mais detalhada de alguns setores, como é o caso do setor farmacêutico que aparece integrado à indústria química. Não obstante, em termos desta classificação geral, os resultados obtidos para o setor químico em seu conjunto devem ser bastante próximo daqueles que seriam obtidos para o setor farmacêutico individualmente.

(**) Além do trabalho de Pavitt, os comentários que se seguem incorporaram as contribuições de Dosi, G. et alii (1986) com relação aos padrões setoriais de difusão de inovações.

- de processo - são produzidas quase que em sua totalidade por outros setores, fornecedores de máquinas e equipamentos e matérias-primas. As oportunidades tecnológicas são, assim, determinadas pela evolução tecnológica ocorrida nos setores fornecedores. Esta dependência, em conjunto com outros fatores, implica um baixo grau de apropriabilidade tecnológica pelas firmas - geralmente de porte pequeno ou médio - sobre os resultados das inovações. Seus ganhos econômicos provêm sobretudo das estratégias de propaganda, marketing, marcas e desenho estético. A trajetória tecnológica tem como tendência geral a concentração dos esforços na redução dos custos envolvidos nos processos produtivos, para o que contribui a ênfase dos usuários de seus produtos mais no preço do que em sua performance. A difusão das inovações se dá sobretudo através do aprendizado envolvido no uso dos novos produtos consumidos no setor ("learning by using").

Setores Intensivos em Escala

(automóveis, bens de consumo duráveis, metalurgia, vidro, cimento, etc.)

O processo produtivo vigente nestes setores - de processamento contínuo ou linha de montagem - envolvem sistemas bastante complexos que apresentam elevadas economias de escala ligadas à produção, P&D, etc. As firmas inovadoras geralmente são de grande porte e produzem grande parte das tecnologias de processo que utilizam através dos departamentos de P&D e, principalmente, dos departamentos de engenharia de produção. Não obstante, existe também uma importante contribuição dos fornecedores na geração das inovações utilizadas, seja de firmas pertencentes aos setores baseados na ciência ou de fornecedores especializados, principalmente na produção de equipamentos. As oportunidades tecnológicas, intermediárias na taxonomia pavittiana, são, assim, determinadas endógena e exogenamente. Com relação à interação com os fornecedores especializados, as firmas intensivas em escala também dedicam uma grande parte de suas atividades tecnológicas à realização de inovações de produtos (principalmente bens de capital) que são por elas utilizados, caracterizando uma integração tecnológica ver

tical. A apropriabilidade tecnológica é significativa e se dá por meio de segredo industrial, know-how, diferenciais tecnológicos de escala (estáticos e dinâmicos), patentes e pelas economias de aprendizado relacionadas à operação de processos complexos e à produção e design de produtos que muitas vezes também apresentam grande complexidade. A capacitação tecnológica interna às firmas líderes do setor, a interação com fornecedores e as características peculiares dos produtos e processos envolvidos fazem com que o processo de difusão seja tanto por seleção, em decorrência dos "gaps" tecnológicos existentes entre as empresas, quanto por aprendizado - vinculado ao uso e produção de inovações -, relacionado à operação e integração das tecnologias, geradas endógena e exogenamente, nos sistemas que opera. A trajetória tecnológica pauta-se tanto pela busca de tecnologias redutoras de custos quanto pelo projeto de novos produtos.

Fornecedores Especializados

(engenharia mecânica e de instrumentação e empresas de tecnologia)

Pavitt trata este setor de forma totalmente acoplada aos setores intensivos em escala. Os setores fornecedores especializados seriam basicamente constituídos por pequenas empresas especializadas supridoras de máquinas e equipamentos às empresas intensivas em escala. Suas atividades tecnológicas voltam-se sobretudo para o projeto e desenvolvimento de produtos (bens de capital) utilizados pelas firmas consumidoras que, como vimos, contribuem de forma importante para as inovações que são incorporadas em seus produtos. Em consequência da dependência econômica e tecnológica que mantêm com os usuários, a apropriabilidade tecnológica é relativamente baixa, a despeito de ocorrer na forma de know-how, de projetos, de conhecimentos das necessidades das firmas consumidoras e de proteção patentária. A ênfase dos usuários nos requerimentos vinculados às especificidades dos produtos, em conjunto com as outras características indicadas, faz com que a trajetória tecnológica geral pautar-se pela busca de melhoria na performance dos produtos concentrando-se pouco nos aspectos

referentes a preços e custos. Ao contrário do verificado em outros setores, as firmas inovadoras tendem a permanecer pequenas e competitivas, em função da reduzida autonomia tecnológica e de mercado e do baixo potencial de apropriabilidade. A difusão de inovações no consumo obviamente é incentivada pelas firmas, posto que são eminentemente de produtos. Isto, somado à intensa articulação cooperativa com os usuários no desenvolvimento de produtos e à competitividade presente no setor, torna o processo de difusão, tanto no uso quanto na produção, baseado preponderantemente no aprendizado.

Pensamos que também se perderiam enquadrar nesta categoria as firmas de tecnologia, pequenas e médias, que, embora pertencendo a outros setores, são fornecedoras especializadas em uma determinada tecnologia (engenharia genética, por exemplo) ou produto, especialmente para os setores baseados na ciência. Estas firmas, cujo nascimento poderia estar associado à emergência de novos paradigmas, teriam a particularidade de fazer a ponte entre os avanços científicos e os tecnológicos. À semelhança das anteriores, manteriam uma grande dependência tecnológica (testes dos novos produtos, equipamentos, entre outras) e sobretudo de mercado para com as firmas líderes, inovadoras e oligopólicas do setor, de modo que não tenderiam a crescer a partir dos avanços tecnológicos obtidos, na medida em que apresentassem uma baixa apropriabilidade sobre eles. Por outro lado, não necessariamente desapareceriam quando o novo paradigma fosse se consolidando e passasse a apresentar maior atratividade para as firmas líderes. Na realidade, poderiam tornar-se "laboratórios" de fronteira, dependentes e subordinados, que teriam como grande razão de ser a flexibilidade e proximidade que mantêm com relação à ciência e suas instituições. A difusão se daria num primeiro momento pela transferência dos resultados - muitas vezes parciais - alcançados, ou produtos de alta tecnologia, para as firmas líderes e, posteriormente, através destas, por um processo eminentemente seletivo, como veremos a seguir.

Setores Baseados na Ciência

(indústria eletro-eletrônicas e químicas, a farmacêutica, em particular)

Este grupo de setores é o que nos interessa mais de perto por envolver nitidamente a indústria farmacêutica e por fornecer elementos teóricos de âmbito setorial para pensar a consolidação e desenvolvimento do paradigma biotecnológico. O fator central que define a evolução tecnológica nestes setores é a forte vinculação entre os avanços tecnológicos obtidos pelas firmas inovadoras e os avanços prévios gerados no campo científico, a exemplo da física do estado sólido no caso da microeletrônica, da biologia molecular no caso da biotecnologia e da bioquímica e das sínteses orgânicas no caso da evolução tecnológica da indústria química no passado recente. Efetivamente, nestes setores a dimensão científica e tecnológica na determinação do processo de geração de inovações e a crescente soldagem dos paradigmas tecnológicos aos novos paradigmas científicos são os fatores mais marcantes no seu processo de transformação evolutiva.

As inovações incorporadas nos seus produtos e processos são provenientes principalmente dos elevados esforços de P&D, efetuados pelas firmas inovadoras através de atividades de busca em departamentos individualizados de engenharia de produção e, principalmente, de P&D, em geral de grande magnitude. Além de suas atividades próprias de pesquisa e desenvolvimento, estes últimos departamentos constituem o elo institucional de vinculação científica e tecnológica das firmas com as atividades desenvolvidas em universidades, institutos de pesquisa e empresas de tecnologia do tipo descrito acima. Estas instituições, em conjunto com fornecedores de equipamentos, contribuem para o processo, sobretudo endógeno, de geração de tecnologia.

As trajetórias tecnológicas das firmas líderes geralmente caracterizam-se por elevadas oportunidades tecnológicas— fruto de um processo acirrado de busca de novos conhecimentos científicos e tecnológicos—, cumulatividade e apropriação. Esta última característica notadamente nos

complexos conhecimentos adquirido nas atividades de P&D, além do patenteamento de produtos e processos (principalmente quando são facilmente copiáveis, como ocorre na indústria farmacêutica), segredo industrial e do longo aprendizado, específico à firma e aos seus tecnólogos e pesquisadores, obtidos em áreas científicas e tecnológicas estratégicas. Como vimos, a presença de oportunidade, cumulatividade e apropriabilidade expressivas levam ao crescimento assimétrico das firmas inovadoras, tornando-as grandes, oligopólicas, fortes e dinâmicas o suficiente para dificilmente perderem a liderança ou serem ameaçadas posteriormente em seus mercados por empresas inovadoras de menor expressão econômica e/ou tecnológica. Na presença de elevadas barreiras à entrada e à mobilidade - ocasionadas em grande parte pelos elevados gastos em P&D -, é possível que a emergência ulterior de novos paradigmas tecnológicos no interior destes setores apresente um impacto mais limitado em sua estrutura, não havendo uma desestabilização de grande magnitude das indústrias já consolidadas. Inversamente, a grande oportunidade tecnológica presente nestes setores muitas vezes gera um "transbordamento" inovativo horizontal (diversificação tecnológica concêntrica) para outros setores, podendo desestruturá-los. A este respeito, é relevante notar que além de gerar a maior parte das tecnologias que utiliza, estes setores são grandes fornecedores de tecnologias, embutidas em seus produtos, a todos os demais setores. Quanto à direção geral das trajetórias tecnológicas, em decorrência do elevado dinamismo inovativo e das características heterogêneas dos requerimentos dos consumidores, podem se direcionar tanto para a performance (projeto) dos produtos quanto para a redução de custos, dependendo de cada caso. Finalmente, e contribuindo para a formação de assimetrias, o processo de difusão se dá por seleção, através da escolha de paradigmas e trajetórias alternativos pelas firmas líderes e através da concorrência Schumpeteriana, com a eliminação ou "encolhimento" das firmas tecnologicamente defasadas.

A partir destas considerações teóricas sobre os determinantes tecnológicos, econômicos e institucionais da evolução tecnológica e dos pilares estruturais da geração e difu-

fusão de progresso técnico, de acordo com a concepção mi
 crodinâmica, pensamos estar conceitualmente preparados
 para analisar as características da gestação e evolução de
 um paradigma tecnológico em um setor industrial particu-
 lar - a saber, a evolução da biotecnologia na indústria
 farmacêutica.

PARTE II

A EVOLUÇÃO DA BIOTECNOLOGIA NO CONTEXTO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MUNDIAL (*)

(*) As figuras 5,6 e 7 , as Tabelas 4, 12 e 13 e os Quadros 4, 14, 15 e 17 apresentados nesta Parte também foram utilizados pelo autor no Relatório de Pesquisa "Condiclonantes do Avanço Tecnológico em Saúde: Biotecnologia e Química fina" (FIOCRUZ, 1989).

Capítulo II

O Ambiente da evolução da biotecnologia
em Saúde: Caracterização da Indústria
Farmacêutica

1. Paradigmas tecnológicos dominantes

A análise do desenvolvimento mundial em biotecnologia/saúde tem necessariamente que ser efetuada à luz da estrutura industrial e padrões competitivos e tecnológicos vigentes na indústria farmacêutica, tal como consolidada no pós-guerra, pois é no contexto deste ambiente econômico e institucional que operam os fatores seletivos que condicionam sua evolução. Trata-se de um segmento industrial que sofreu uma ruptura inovativa a partir dos anos 30 e que, em função das características dos novos paradigmas adotados desde então, estabilizou-se como um oligopólio de base científica, assentado na diferenciação de produtos. O surgimento de novos paradigmas ou a revitalização de paradigmas tradicionais relacionados à saúde, que efetivamente vêm ocorrendo desde os anos 70, estão se dando no contexto das estratégias empresariais de busca presentes na indústria farmacêutica. Assim sendo, torna-se absolutamente fundamental entendermos seu processo evolutivo e suas características estruturais e estratégicas, no sentido de balizar a análise do virtual impacto da biotecnologia em seu interior, bem como dos condicionantes do seu desenvolvimento em saúde. É a esta tarefa que nos dedicaremos a seguir.

Até a II guerra mundial a indústria farmacêutica era artesanal, de pequena escala, organizada em boticas e dependente sobremaneira da "arte" do farmacêutico, que elaborava suas formulas baseando-se em conhecimentos empíricos-históricos das propriedades terapêuticas de alguns produtos naturais, sobretudo de origem vegetal. Os maiores avanços tecnológicos localizavam-se na produção de imunobiológicos (soros e vacinas) por processos biotecnológicos de cultura de tecidos, extração e fermentação, baseados nos trabalhos científicos de Pasteur (1822-1895) no campo da microbiologia e imunologia realizados no final do século passado. Alguns dos exemplos mais marcantes dos produtos gerados nesta época são a

vacina contra a raiva, soros para tratamento da difteria e a vacina contra a tuberculose. Não obstante, estas biotecnologias não representaram uma ruptura em relação a padrão tecnológico anterior. Na realidade constituíam-se em tecnologias adicionais, complementares - voltadas para o desenvolvimento das defesas imunológicas - relativamente aos procedimentos tradicionais de combate às doenças. Mesmo econômica e institucionalmente, estas tecnologias não representavam uma ameaça competitiva para os agentes atuantes no campo farmacêutico. Geralmente os desenvolvimentos alcançados e mesmo a produção davam-se no âmbito de instituições de pesquisa, como o caso do Instituto Pasteur.

A radical transformação tecnológica pela qual a indústria farmacêutica passou a partir dos anos 30 baseou-se em grande medida nos importantes avanços científicos verificados desde o final do século passado. Além dos estudos da ação terapêutica de alguns compostos químicos - sobretudo corantes - , como a utilização de ácido salicílico como antipirético (1876) e do hidrato de cloral como hipnótico (1869), alguns avanços científicos de caráter mais geral permitiram a orientação de distintos grupos de tecnologias para o desenvolvimento de drogas a partir de uma base técnica e institucional totalmente nova. Vale a pena destacar mais uma vez os trabalhos de Pasteur no final do século passado e os trabalhos de Paul Erlich, que se estenderam até o início do presente século. O primeiro forneceu a base para a compreensão das raízes das doenças infecciosas e das inflamações ao associá-las à ação de organismos invisíveis a olho nu: os micróbios (fungos, bactérias, vírus e parasitas). Isto fornecia uma nova concepção que induzia os agentes atuantes na área a buscar compostos que combatessem microorganismos patogênicos, não só como profilaxia mas também como terapêutica. Não foi por acaso que os produtos que deram o primeiro impulso à revolução farmacêutica pertenciam à classe dos an-

tiinfeciosos.

Paul Erlich (1854-1915), por sua vez, ainda no final do século passado, estabeleceu o princípio da ação seletiva das drogas, segundo o qual certas substâncias possuem a propriedade de agir sobre certos agentes patogênicos sem causar males acentuados ao ser humano. Este princípio, talvez hoje um tanto óbvio, foi decisivo para a revolução técnico-econômica pela qual a indústria farmacêutica passou quase meio século depois. A partir de seu enunciado, poder-se-ia pensar no desenvolvimento de uma infinidade de compostos químicos que possuíssem uma ação simultaneamente terapêutica e não maléfica ao homem. As possibilidades de busca de novas drogas, pelo menos de um ponto de vista teórico, eram quase ilimitadas. Os conhecimentos científicos e tecnológicos já disponíveis nos processos de síntese química orgânica, evidenciados pelo estágio já avançado em que se encontrava a indústria química, e em processos biossintéticos, poderiam ser largamente empregados no desenvolvimento de moléculas com uso terapêutico. Além disso, poderiam ser testados compostos químicos disponíveis, até então utilizados com outras finalidades, no campo da saúde humana, a exemplo de corantes e aditivos.

Tendo por base o conjunto de conhecimentos acumulados no campo da química e da biologia (química orgânica, engenharia química, microbiologia, fisiologia, patologia, etc.), dos quais os citados acima constituíram marcos decisivos no contexto de um extenso número de descobertas científicas (vide Korokolvas et alii, 1982), a indústria farmacêutica inicia um processo de ruptura tecnológica eminentemente Schumpeteriano a partir da década de 30, caracterizando um período de transformação estrutural que se estende até o início dos anos 50. Este foi um período amplamente dominado pela descoberta dos agentes antibacterianos, que constituíram-se uma de

monstração concreta das potencialidades oferecidas pela moderna quimioterapia no que se refere às possibilidades de geração de novas drogas e de obtenção de lucros. Inicialmente, por volta de 1935, sucederam-se diversas descobertas das propriedades anti-infecciosas das sulfas, fruto das atividades de P&D efetuadas por grandes empresas químicas produtoras de corantes (Bayer) e das pesquisas efetuadas por instituições científicas (Instituto Pasteur, por exemplo). A partir de então, diversos grupos de sulfas passaram a ser produzidos industrialmente por processos de síntese química. Posteriormente, ao final da Segunda Guerra Mundial, iniciou-se o período que ficou conhecido como a "Era dos Antibióticos", levando a indústria a transformar-se de forma irreversível. Desde o isolamento da penicilina por Fleming (1929) e a descoberta de suas propriedades antibacterianas pela observação casual de uma cultura de microorganismos contaminadas por fungos produtores de uma substância (antibiótica) que impedia o seu desenvolvimento, sucederam-se uma série de pesquisas científicas e tecnológicas, notadamente em âmbito universitário (especialmente em universidades inglesas e americanas), que permitiram sua produção industrial ainda durante o período de guerra. Nesta etapa inicial de gestação de uma nova estrutura industrial os fatores de origem institucional detiveram um papel de destaque. O governo norte-americano, particularmente, promoveu a produção de penicilina - apoiando instituições de pesquisa, empresas e mesmo produzindo diretamente - dando-lhe a importância de uma arma estratégica com poderes de garantir a saúde e mesmo a vida de seus soldados submetidos às precárias condições da guerra.

A partir dos anos 40, a convergência dos esforços de instituições de pesquisa, empresas e organismos governamentais deu origem a um surto inovativo em produtos jamais imaginável até então. Somente para se ter uma idéia, basta dizer que no final dos anos 60, 50% dos médicos tinham se formado num período em que 90%

das drogas existentes ainda não tinham sido descobertas (Walsh, V., 1984).

O padrão de inovações da indústria farmacêutica assentou-se principalmente em dois paradigmas tecnológicos distintos, se bem que não excludentes e muitas vezes complementares: o de síntese química orgânica e o de biotecnologia (fermentação, cultura de tecidos e extração). Ambos os paradigmas já eram utilizados anteriormente em outros setores de atividade econômica, a exemplo dos processos de síntese na indústria química de base e dos processos fermentativos na indústria de alimentos. O que sucedeu foi a confluência destes paradigmas para o campo farmacêutico, na medida em que se comprovava o potencial de sua aplicação, primeiramente através de trabalhos científicos e posteriormente pelos sucessos econômicos e tecnológicos que iam sendo obtidos. Certamente as peculiaridades econômicas e tecnológicas da área farmacêutica implicavam o redirecionamento e substanciais alterações no conjunto das variáveis técnicas associadas aos paradigmas (menor tamanho das plantas, requerimentos elevados de pureza e especificação da produção, condições mais brandas de temperatura e pressão, margens de tolerância distintas, economias de escala pouco significativas, etc.). Desta forma, com a introdução destes paradigmas no campo da saúde, gestaram-se novas trajetórias tecnológicas e, portanto, novas estratégias de P&D que apresentavam como tarefas básicas comuns a busca de novas substâncias com atividade farmacêutica, ficando num plano bem inferior a busca de processos mais eficientes e de economias de escala. A noção de progresso tecnológico definida pelos paradigmas vinculava-se sobretudo à intensidade de lançamento de novos produtos no mercado.

Os processos de síntese química predominou como fonte de novas substâncias ativas (ou fármacos), levando a

uma relativa concentração dos esforços empresariais nesta área. Isto se explicou em grande parte, pela maior facilidade de descobrir novas moléculas químicas e principalmente de provocar alterações moleculares, muitas vezes de pequena magnitude, em substâncias já conhecidas provenientes da indústria química (ramo petroquímico ou segmentos da química fina) ou mesmo da própria indústria farmacêutica, através do estabelecimento de sucessivas etapas de síntese, resultando em verdadeiras famílias de produtos centradas numa molécula básica. Pelo método de "tentativa e erro" acabava-se por chegar a uma substância que apresentava algum efeito terapêutico novo. Note-se que mesmo substâncias de origem biotecnológica eram submetidas a alterações moleculares por síntese. O caso mais destacado é o dos antibióticos. Em geral, após a geração de uma nova substância antibiótica produzida por fermentação procedia-se a uma série de tentativas de alterações químicas das moléculas básicas, dando origem a famílias de antibióticos semi-sintéticos.

O peso dos procedimentos de síntese química como fonte de novas drogas pode ser visto na Tabela 1, que mostra a contribuição dos diversos paradigmas tecnológicos utilizados no setor farmacêutico em relação ao número total de substâncias profiláticas e terapêuticas quimicamente identificadas no período recente. Enquanto as tecnologias mais "tradicionais" de extração ainda respondiam por 37% das substâncias, as tecnologias de síntese em conjunto com os procedimentos semi-sintéticos superavam 50%, ficando as biotecnologias com uma pequena parcela de 9,5%. Todavia, estas proporções não refletem a importância econômica dos diversos paradigmas na moderna indústria farmacêutica, principalmente no que se refere à participação das biotecnologias e dos procedimentos semi-sintéticos relativamente às rotas extrativas naturais. Estimava-se que somente a classe dos antibióticos, produzidos por fermentação ou por vias semi-sintéticas, representa um mercado de medi

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS SEGUNDO
OS PRINCIPAIS PARADIGMAS TECNOLÓGICOS

PARADIGMAS	PARTICIPAÇÃO NO TOTAL DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS (%)
Síntese Química	<u>50,0</u>
Biotecnologia	<u>9,5</u>
microbiana (antibióticos, entre outros)	5,5
vacinas	3,0
soros	1,0
Semi-Síntese	<u>3,5</u>
Extração (produtos naturais)	<u>37,0</u>
vegetal	18,0
animal	10,0
mineral	9,0
TOTAL	<u>100,0</u>

FONTE: Korokotvas et alii, 1982 (versão modificada).

camentos em torno de US\$ 15 bilhões (Performance Chemical, 1987), detendo uma participação de quase 20% do total do mercado farmacêutico capitalista mundial (aproximadamente US\$ 80 bilhões, segundo The Economist, 1987). Quanto aos produtos naturais, sua participação nas vendas industriais é marginal. Somente possuem maior importância em alguns mercados ou regiões muito particulares que mantêm o seu uso em decorrência de fatores econômicos ou sócio-culturais. A recente retomada da busca de compostos naturais com atividade terapêutica significa na realidade uma incorporação destes produtos aos novos procedimentos da indústria, na medida em que procura-se identificar quimicamente a molécula ativa, comprovando sua eficácia e inocuidade, de modo a permitir, em muitos casos, sua produção por procedimentos de síntese química.

Isto posto, podemos reafirmar que a síntese química e a biotecnologia constituíram-se nos dois paradigmas predominantes no pós-guerra. Vejamos com mais detalhe o emprego da biotecnologia na área farmacêutica segundo os principais segmentos que a utilizam.

A biotecnologia, entendida na sua forma mais ampla como a utilização de material biológico em processos industriais, sejam microorganismos, vírus, seres superiores ou suas partes constitutivas (enzimas, anticorpos, tecidos, etc.), foi incorporada de forma marcante na indústria farmacêutica, sobretudo em algumas classes particulares de produtos. De um lado, a tradicional produção de imunobiológicos continuou a basear-se exclusivamente em processos biotecnológicos de cultura ou fermentação de microorganismos (vírus ou bactérias não patogênicos ou inativados) para produção de vacinas e em processos naturais (e menos complexos) de produção de soros através da indução da produção de anticorpos em animais pela inoculação de antígenos associados a doença que se quer comba-

ter (Tétano, envenenamentos, etc.) para posterior separação e utilização terapêutica. Explorando ainda a natureza das reações imunológicas, desenvolveram-se também reagentes (ou kits) para diagnóstico de doenças infecto-contagiosas (Sífilis, Hepatite, Aids, etc.) a partir da elaboração de métodos para identificação da presença de interação molecular entre antígenos e anticorpos em amostra de sangue de pacientes.

De outro lado, desde o início da produção de antibióticos (1941) e inseridas no padrão inovativo da moderna indústria farmacêutica, passaram a ser desenvolvidas uma série de outras substâncias terapêuticas ativas com recurso a processos biológicos, empregadas, como princípio ativo, na formulação de medicamentos: os biofármacos (*). Estes são produzidos de forma integral ou parcial por biotecnologia, principalmente por processos bioquímicos de extração de substâncias ativas de material biológico (hormônios como a insulina e outros produtos de origem animal) e por fermentação (**). As tecnologias de fermentação podem tanto ser empregadas na geração direta de produtos finais, fruto do metabolismo microbiano primário ou secundário (antibióticos, vitaminas B2 e B12, aminoácidos, etc.), como indiretamente na realização de alguma etapa do processamento químico de um fármaco, na qual os microorganismos ou suas enzimas agem como biocatalizadores que induzem a realização de uma reação química complexa, constituindo-se somente numa etapa intermediária do processo que envolve sínteses químicas subsequentes (vitamina C, corticosteróides, etc.). Note-se que mesmo os produ-

(*) Alguns autores definem biofármacos como os fármacos que em alguma etapa de seu processo produtivo utilizam processos de fermentação. Neste trabalho utilizamos o termo para denominar de modo mais genérico os fármacos que são produzidos por biotecnologia em alguma etapa de seu processo produtivo, incluindo tanto as diversas modalidades de fermentação quanto outras tecnologias, a exemplo das enzimáticas, de cultura de tecidos, de extração física, química e/ou biológica de princípios ativos de matérias-primas biológicas, etc.

(**) Sobre os biofármacos produzidos por fermentação vide FTI, 1980.

tos finais produzidos por fermentação, como já mencionado no caso dos antibióticos, podem sofrer alterações químicas posteriores com a finalidade de conferir uma nova propriedade terapêutica ou de melhorar as propriedades já existentes na substância básica - como aumento de sua retenção no organismo, estabilidade frente às condições do organismo humano (pH, por exemplo), etc. -, originando novas substâncias semi-sintéticas.

Finalmente, a produção industrial de hemoderivados pode ser vista como de natureza biotecnológica por tratar-se fundamentalmente do isolamento, extração e purificação de material biológico (proteínas) do plasma humano (parte líquida do sangue). A utilização terapêutica do sangue em transfusões somente tornou-se possível a partir do início deste século com as descobertas científicas relacionadas à identificação dos grupos sanguíneos e de agentes anticoagulantes e preservadores (Sociedade Antônio Gonzaga, sd.). No entanto, somente após 1946, com a descoberta por Edwin Cohn, na Universidade de Harvard, de um processo de separação e fracionamento de proteínas plasmáticas por ação do frio e do etanol, em sucessivas etapas sob condições físico-químicas distintas (pH, temperatura, etc.), que se pôde iniciar a produção industrial de hemoderivados, com destaque para a albumina, imunoglobulinas e fatores de coagulação (fator IX associado à hemofilia B, por exemplo), à exceção do fator VIII. Este último, que em conjunto com a albumina é o de maior peso econômico, somente pôde ser isolado em 1965 quando foi descoberto um método simples de precipitação física do fator após etapas de congelamento e descongelamento do plasma (crioprecipitado) para posterior purificação (em distintas etapas dependendo do fabricante) e liofilização. Deste modo, partindo-se do sangue total separa-se o plasma (centrifugação) que passa por sucessivas etapas de fracionamento, originando o fator VIII, imunoglobulinas, outros fatores de coagulação e albumina, dentre outros hemoderivados (Gail Rock, 1986).

O Quadro 1 fornece uma visão geral da utilização do paradigma biotecnológico no interior da moderna indústria farmacêutica de acordo com os principais grupos de produtos impactados, indicando em termos genéricos as biotecnologias "tradicionais" empregadas.

2. Características básicas do progresso técnico setorial

As considerações sobre os paradigmas tecnológicos característicos da moderna indústria farmacêutica mostram, primeiramente, que, ao contrário do verificado em outros setores (como o químico pesado), a biotecnologia continuou a ter uma participação importante no conjunto das tecnologias utilizadas na área farmacêutica, mesmo posteriormente à consolidação da indústria petroquímica e à difusão das tecnologias de síntese química, baseadas em grande medida na transformação de matérias-primas e intermediários fornecidos por esta indústria para diversos usos, inclusive na área da saúde. Além disso, fica bastante evidente que os paradigmas de síntese química e de biotecnologia foram utilizados de forma adicional e mesmo complementar, não havendo uma competitividade significativa e generalizada entre os dois grupos de tecnologias. Ao contrário, em muitos casos o estabelecimento de rotas tecnológicas complementares associadas - como no caso dos biofármacos semi-sintéticos mostrou-se como o melhor caminho para se chegar a novas substâncias terapêuticas.

Apesar de podermos distinguir claramente os dois paradigmas mencionados enquanto formas distintas de percepção do universo tecnológico, particulares a grupos específicos de cientistas e tecnólogos que selecionam e privilegiam tarefas, tecnologias materiais, propriedades físicas, químicas e biológicas e variáveis técnicas e econômicas distintas - cuja performance define o progres

BIOTECNOLOGIA "TRADICIONAL" NA MODERNA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

GRUPO DE PRODUTOS	BIOTECNOLOGIAS	PRODUTOS REPRESENTATIVOS	OBSERVAÇÕES
<u>Biofármacos</u> ¹ (fármacos gerados com recursos à biotecnologia)	Fermentação . Biossíntese de princípios ativos . Catálize de reações químicas intermediárias Extração Bioquímica Semi-Síntese	Antibióticos, Vitaminas B e B ₁₂ , Aminoácidos Vitaminas C, Corticosteróides Hormônios (insulina p.ex.), enzimas, outras proteínas Antibióticos, Aminoácidos, Insulina, etc.	.microorganismos produzem metabólitos ativos .microorganismos ou suas partes agem como biocatalizadores. A obtenção de um princípio ativo requer etapas adicionais de síntese .a insulina, p.ex., é extraída do pâncreas bovino ou suíno .aplicam-se sínteses químicas sucessivas às moléculas ativas primárias (fermentativas ou extrativas) para obter novos ou melhorados efeitos terapêuticos
<u>Imunobiológicos</u> a) Vacinas b) Soros	Fermentação Cultura de Tecidos Cultura e extração de anticorpos em animais	Vacinas Bacterianas (Meningite, Tuberculose, tifo, DTP, etc.) Vacinas Virais (Poliomielite, Febre Amarela, Hepatite B, etc.) Soros antiofídicos, antitetânico, etc.	.utilização de microorganismos mortos, inativados ou não-patogênicos que provocam resposta imunológica e, portanto, produção de anticorpos .cultura provocada pela inoculação de antígenos em animais (parte do agente infeccioso que provoca resposta imunológica)
<u>Reagentes Biológicos para Diagnóstico</u>	Técnicas para leitura de reações imunológicas entre antígenos e anticorpos em amostras de tecidos humanos	Kits ¹ para diagnóstico de Sífilis, Hepatite B, Doença de Chagas, AIDS, entre outras doenças	.técnicas mais utilizadas: ensaio Imunoenzimático (Elisa), Hemaglutinação, Imunofluorescência, etc.
<u>Hemoderivados</u>	Extração por fracionamento físico-químico de componentes do Plasma	Albumina, Fatores de Coagulação (VIII e IX, entre outros) e Imunoglobulinas	.na ausência de oferta de componentes utiliza-se o sangue total ou o plasma

FONTE: Elaboração Própria.

Notas: 1- As informações sobre biofármacos gerados por fermentação foram levantadas no documento da FTI de 1980 citado na Bibliografia.

so tecnológico (vide definição de paradigma tecnológico de Dosi apresentada no Capítulo I) - existem características ou atributos comuns que operaram de modo convergente e dominante no sentido da configuração estrutural e competitiva da moderna indústria farmacêutica.

Apresentaremos a seguir as características básicas associadas aos novos paradigmas e trajetórias que condicionaram as estratégias empresariais adotadas, permitindo entender a evolução da indústria farmacêutica e a consolidação de sua atual estrutura e padrão competitivo.

a) Potencial de Diferenciação de Produtos (*)

As trajetórias tecnológicas presentes no setor farmacêutico possuem como característica comum o predomínio da busca incessante de descoberta de novos produtos relativamente ao desenvolvimento de tecnologias processuais vinculadas ao aumento da eficiência e à redução de custos. Trata-se de uma indústria cujas inovações são basicamente de produtos, o que não exclui a procura de processos mais eficientes, principalmente para alguns grupos de substâncias, como as de base fermentativa.

Esta "vocação" da indústria para inovações de produtos e para a diferenciação decorre em grande medida das próprias características das tecnologias e produtos farmacêuticos, além de fatores de ordem econômica e institucional. Por um lado, os próprios

(*) O conceito de diferenciação aqui utilizado refere-se à introdução de novos produtos no interior de um mesmo mercado. Assim é análogo ao utilizado por Guimarães, E.A. (1982) que vincula-se ao lançamento de produtos substitutos próximos aos já produzidos pelas firmas. No entanto, mesmo que uma firma farmacêutica lance um produto com um efeito terapêutico totalmente novo - e, portanto, não substituível -, estará diferenciando a sua produção - e não diversificando - na medida em que continua a atuar num mesmo espaço competitivo e, logo, num mesmo mercado, de acordo com a conceituação efetuada por Possas, M.L. (1987), que o define enquanto um "locus" concreto de competição empresarial, não havendo nenhuma distinção relevante com o conceito de indústria.

paradigmas adotados apresentavam um grande potencial de geração de novas substâncias ativas, notadamente no segmento de fármacos (incluindo os biofármacos). Frente ao quadro de insuficiência de agentes terapêuticos para o tratamento eficaz de uma ampla gama de enfermidades— implicando na existência de um significativo "espaço econômico" que poderia ser ocupado com a utilização das novas tecnologias—,foi natural a canalização dos esforços empresariais para a busca de novos princípios ativos,através de uma progressiva internalização das atividades de P&D como forma de garantir o comando sobre o fluxo de novos produtos lançados no mercado. Além disso, abriu-se também um outro campo bastante promissor de diferenciação de produtos na etapa de formulação (física) de medicamentos,se bem que de impacto terapêutico e mesmo econômico menos radical. A partir da crescente base de fármacos que ia sendo descoberta podia-se estabelecer uma série de diferenciações ulteriores na produção de medicamentos, muitas vezes de caráter formal e sem maiores contribuições à terapêutica, através dos seguintes procedimentos: associações entre fármacos distintos ou com outras substâncias atuantes sobre sua performance (melhor absorção, retenção, etc.),variação nas formas de apresentação (comprimidos, pomadas e injetáveis), novas dosagem e embalagem e duplicação de substâncias idênticas com diferentes marcas (similares). Deste modo, a cada nova substância ativa que ia sendo descoberta abria-se um leque ampliado de possibilidades de diferenciação por procedimentos tecnológicos relativamente simples. Somente para se ter uma idéia, basta dizer que entre 1950 e 1982 dos 6.019 produtos farmacêuticos lançados no mercado norte-americano, incluindo duplicações, produtos compostos e novas dosagens, somente 863 referiam-se a novas substâncias ativas (Katz, J.M., 1984); o que significa que para cada novo fármaco desenvolvido abre-se, em média, um potencial de diferenciação 7 vezes superior.

Por outro lado, como mostra Guimarães, E.A. (1982), a

vocação de uma indústria para a diferenciação depende, além das possibilidades tecnológicas de lançamento de novos produtos, dos critérios de avaliação dos consumidores frente às características dos produtos ofertados. Quanto maior o número de critérios envolvidos, o grau de subjetividade a eles associados e a incapacidade de julgamento dos consumidores acerca da qualidade, maior é o potencial de absorção pelo mercado de produtos diferenciados. Como o mercado farmacêutico é constituído em aproximadamente 90% por produtos éticos, cuja divulgação, ao contrário do verificado no caso dos produtos populares, é restrita à classe médica e a comercialização (pelo menos nos países desenvolvidos) é condicionada à prescrição, poderíamos ser levados a concluir que os critérios de avaliação são totalmente determinados e objetivos, havendo reduzida margem para diferenciações que não envolvam nitidamente novos efeitos terapêuticos. Todavia, isto é um mito que provém da crença, popularmente difundida, da onisciência médica sobre as condições que levam à enfermidade e à cura. O diagnóstico na maioria das vezes é subjetivo, os caminhos terapêuticos a serem perseguidos são diversos - dependendo do paciente e da formação/concepção do médico - e o médico, como qualquer consumidor, é sujeito a toda ordem de influência propagandista da indústria quanto à superioridade de alguns produtos e procedimentos frente a outros (*).

Isto posto, podemos afirmar que a indústria farmacêutica possuía uma vocação inerente para a diferenciação de produtos determinada pela potencialidade dos novos paradigmas e pela natureza dos produtos que oferece e do mercado em que está inserida. No entanto, é importante frisar que este potencial de diferenciação pode variar de acordo com os diferentes grupos de produtos e condições institucionais a eles associados, sendo intenso sobretudo nos segmentos

(*) Procurando distinguir os novos produtos que trazem ganhos efetivos para a saúde daqueles meramente propagandísticos costuma-se indicar dois tipos de diferenciação: a real ou objetiva e a fictícia ou subjetiva.

de fármacos e medicamentos. No caso dos imunobiológicos, por exemplo, o potencial de diferenciação é bem mais reduzido em decorrência de fatores tecnológicos e institucionais (por constituir-se numa área de saúde pública, entre outros fatores).

Em conjunto com estes estímulos ao direcionamento das trajetórias tecnológicas farmacêuticas gerais para a diferenciação, existem fatores limitantes - também relacionados à natureza técnica e econômica da indústria - ao seu direcionamento para a busca sistemática de inovações processuais ligados à redução de custos e à obtenção de melhores rendimentos. Como mostram Frenkel et alii (1978), a produção de fármacos por síntese - que constitui o segmento mais importante da indústria em termos tecnológicos - não envolve significativas economias de escala, não justificando a busca de inovações que levem ao aumento do tamanho das plantas produtivas com a finalidade de incremento na produtividade. Além disso, outras características presentes na área farmacêutica - e, de modo mais geral, na química fina - fazem com que o progresso técnico não se direcione preponderantemente para as inovações em processos, tais como: o tamanho relativamente pequeno dos mercados dos produtos individuais, favorecendo a utilização de plantas com capacidade reduzida (até 5.000 toneladas/ano); utilização de processos produtivos relativamente simples, operados em bateladas, que requerem condições de reação mais brandas em termos de temperatura e pressão; elevados requisitos de controle de qualidade e conseqüente possibilidade de rejeição da produção, tornando recomendável a produção em pequena escala e em lotes; e performance empresarial resultante muito mais do lançamento de novos produtos (com elevados "mark-ups") do que da redução de custos da produção tradicional.

A despeito da pertinência destas considerações para a indústria farmacêutica em seu conjunto, é necessário fazer uma distin

ção com relação aos processos biotecnológicos, notadamente nos segmentos de biofármacos e vacinas. Nestes casos, a obtenção de bons rendimentos de cepas produtoras constitui-se numa variável tecnológica estratégica para qual são canalizados significativos esforços de P&D, posto que a produtividade dos processos depende sobremaneira da variedade do microorganismo selecionado (por "screening" aleatório, técnicas de melhoramentos, etc.) e das condições das reações. Assim sendo, as trajetórias gerais associadas ao paradigma biotecnológico em saúde direcionam-se tanto para a diferenciação de produtos quanto para o aumento da produtividade, se bem que globalmente o peso relativo dos esforços inovativos continue a tender para o lançamento de novos produtos (*).

b) Origem das Inovações, Cumulatividade e Apropriabilidade

De acordo com a taxonomia proposta no Capítulo I, a indústria farmacêutica enquadra-se nitidamente no grupo de setores baseados na ciência. Os avanços tecnológicos mais substantivos vividos pela indústria partiram, como sugerido anteriormente, das novas possibilidades, inicialmente teóricas, abertas pelo avanço no conhecimento científico no campo da química e da biologia. Ao contrário do padrão tecnológico anterior, que partia principalmente do conhecimento empírico das propriedades terapêuticas de produtos naturais, as drogas desenvolvidas pela moderna indústria farmacêutica eram cientificamente baseadas num duplo sentido: de um lado, o maior conhecimento sobre o funcionamento do organismo humano (fisiologia, bioquímica, etc.) e dos agentes etiológico (bactérias, vírus, parasitas, etc.) fornecia uma base científica para o entendimento da natureza, origem e evolução das doenças e da ação profilática ou terapêutica de substâncias ativas. De outro lado, os paradigmas as

(*) No caso dos imunobiológicos, para os quais o potencial de diferenciação é menor, as inovações voltadas para o aumento dos rendimentos talvez possuam uma importância preponderante.

sociados à geração de novas drogas partiam dos conhecimentos adquiridos sobre as reações químicas moleculares propiciados pelos avanços na área de química quantitativa, engenharia química, bioquímica e microbiologia, dentre outras.

Não obstante - e isto é importante para pensarmos o momento tecnológico atual da indústria - a abordagem para o desenvolvimento de novas drogas, associada tanto ao paradigma sintético quanto ao biotecnológico, é predominantemente empírica, se bem que assentada nos conhecimentos científicos referidos. As propriedades terapêuticas ou profiláticas dos compostos normalmente não podem ser conhecidas à priori. O método característico de descoberta de novas drogas é o de "ensaio e erro", segundo o qual uma série de substâncias novas ou com uso diverso do farmacêutico são submetidas a um conjunto de testes biológicos (sendo o teste em seres humanos a última etapa do processo) para determinação de sua possível atividade e ausência de efeitos indesejáveis (tóxicológicos, teratológicos, etc.) num processo progressivo de seleção ("screening"). Estimava-se que atualmente testam-se aproximadamente 10.000 compostos para cada nova substância ativa que chega ao mercado (taxa de sucesso = 1/10.000 - Katz, J.M., 1984; Economist, 1987, entre outros). Obviamente, procura-se direcionar este processo seletivo de modo a aumentar ao máximo possível a probabilidade de sucesso. Em geral, parte-se de uma molécula básica, cuja atividade foi identificada através de procedimentos seletivos totalmente aleatório (ou mesmo ao acaso), e inicia-se uma série de modificações moleculares posteriores dirigidas - sobretudo com recurso a sínteses químicas orgânicas - com a finalidade de obter novas substâncias com ação farmacológica superior (ou mesmo diferenciada) dentro de uma mesma "família" de produtos, para os quais já se conhece minimamente os efeitos biológicos, os testes requeridos e mesmo o processo de obtenção e de produção.

O caso dos antibióticos mais uma vez é ilustrativo do padrão inovativo da indústria. Após a descoberta da penicilina, ocorrida de forma totalmente casual, iniciou-se um intenso processo de busca aleatória de amostras de microorganismos isolados no solo de diferentes regiões para avaliação da presença de produtores de novas substâncias antibióticas que permitissem combater outros tipos de germes (gram-positivos e gram-negativos), aumentar o espectro de ação ou enfrentar o fenômeno da resistência. Deste processo resultaram, dentre outros, as tetraciclinas, o cloranfenicol (antibióticos de largo espectro) e a estreptomicina (combate a germes gram-negativos). Finalmente, a partir dos anos 60 inicia-se o emprego de modificações moleculares por síntese nas moléculas básicas previamente identificadas, gerando-se famílias de antibióticos semi-sintéticos, o que caracterizou um procedimento seletivo mais dirigido e elevou sobremaneira o potencial de geração de novos produtos (Frenkel et alii, 1978; FTI, 1980).

Esta abordagem ainda marcadamente empírica de busca de novas drogas não reflete um descolamento entre a ciência e a base tecnológica utilizada no setor; antes pelo contrário, reflete o próprio atraso no conhecimento científico sobre a interação molecular entre as substâncias ativas e as células humanas receptoras. Somente com o avanço neste tipo de conhecimento se poderia pensar no desenvolvimento plenamente racional de novas drogas, o que já vem sendo efetivamente buscado pela comunidade científica e pela indústria.

Diante das enormes possibilidades de geração de novas substâncias e de obtenção de ganhos demonstrados pelos primeiros resultados econômicos dos novos produtos lançados no mercado (sulfas e antibióticos), a indústria passou a investir cada vez mais em atividades próprias de P&D como forma de transformar rapidamente

os novos conhecimentos científicos em resultados tecnológicos apropriáveis privadamente. Já na década de 1950 a indústria foi responsável pela descoberta de 86% dos novos princípios ativos (ou novas entidades químicas) introduzidos no mercado mundial. Na década seguinte esta participação chegou a 91%, segundo informações apresentadas por Grabowski & Vernon (1982). (*)

Os gastos de P&D das firmas inovadoras quase sempre situam-se acima de 10% do faturamento obtido na área farmacêutica. Nos últimos anos (1984 a 1987) as maiores empresas americanas pertencentes a "Pharmaceutical Manufacturers Association" (PMA) gastaram em conjunto somas superiores a 10% de suas vendas mundiais em atividades de P&D realizadas nos Estados Unidos, chegando a dispendêr um valor de US\$ 44 bilhões em 1987, o que representa 11% do faturamento conjunto (US\$ 41,2 bilhões) obtido no mesmo ano (SCRIP nº 1276, 22/01/88, apud Alifan, 1988). Note-se que estas atividades não se voltam exclusivamente para a obtenção de resultados comerciais a curto ou médio prazo. Os centros de P&D das grandes empresas também constituem-se um elo importante entre as atividades tecnológicas e as de natureza científica, que permitem a estas empresas estar atualizadas em relação aos avanços científicos mais recentes, que, neste tipo de setor, representam possibilidades concretas de geração de progresso técnico. Além dos laços estabelecidos com instituições científicas desde o nascimento da indústria - por meio de consultorias, financiamento à pesquisa, projetos conjuntos, licenciamento, etc. -, estes centros também desenvolvem atividades próprias eminentemente científicas, se bem que com um conteúdo mais

(*) Frenkel et alii (1978) cita um trabalho de Schenee, J. que, utilizando uma base de informações diversa, específica para o caso americano, mostra que no período 1935-1945 as fontes externas às empresas americanas (institutos de pesquisa, universidades, hospitais e empresas estrangeiras) responderam por 62% das inovações farmacêuticas, refletindo a importância das tecnologias geradas no âmbito das instituições científicas na fase inicial da indústria. Posteriormente, no período 1950-1962, esta participação reduziu-se para 43%, havendo uma concordância quanto à tendência geral indicada por Grabowski & Vernon.

aplicado e complementar à pesquisa básica desenvolvida pelas primeiras. Como podemos ver na Tabela 2, que evidencia a produção científica empresarial, a despeito de haver uma concentração de "papers" produzidos pela indústria na área clínica, que em grande parte volta-se para a pesquisa de novos usos e eficácia de medicamentos - às vezes com forte conteúdo propagandístico -, existe uma parcela significativa de publicações pertencentes à área química e biomédica, dentre outras com menor expressão, nas quais ressalta a proximidade e interação vigente entre os paradigmas científicos e os paradigmas tecnológicos.

Ao intenso potencial inovativo dos novos paradigmas farmacêuticos, em termos da descoberta de novos produtos, associava-se uma elevada cumulatividade. A rápida montagem de estruturas complexas de P&D por parte das empresas líderes levou à concentração da geração de progresso técnico num número relativamente restrito de agentes. As possibilidades de obtenção de "sucessos" nas inovações tornava-se cada vez mais dependente da capacitação tecnológica obtida no passado, consubstanciada na infra-estrutura física e humana de P&D presente nas empresas inovadoras. Estas muitas vezes concentravam seus esforços em algumas famílias ou classes particulares de produtos com alguma similaridade tecnológica, aproveitando todo o potencial cumulativo associado à geração de inovações primárias (uma molécula básica) e secundárias (modificações moleculares posteriores e formulações diversas) com base nos conhecimentos adquiridos específicos às firmas.

A própria complexidade, duração, custo e risco do processo de P&D, determinados tanto por fatores de ordem tecnológica quanto por fatores institucionais - com destaque para as regulamentações envolvidas na obtenção de aprovação da comercialização de novos produtos vinculados às políticas nacionais de vigilância sa

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO DOS "PAPERS" PRODUZIDOS PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA POR ÁREA DE CONHECIMENTO
EUA - 1973/1982

ÁREA DE CONHECIMENTO	A N O									
	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982
Clínica Médica	44.3	45.2	44.4	46.3	46.1	46.1	44.0	43.2	45.3	44.7%
Pesquisa Biomédica	14.3	14.1	15.1	14.9	16.4	14.5	16.6	15.1	15.4	16.1
Química	26.7	25.3	25.0	25.2	24.4	26.5	26.1	29.0	28.6	26.3
Biologia	3.1	3.9	3.2	3.8	3.8	3.4	4.1	3.4	3.4	3.7
Engenharia e Tecnologia	8.1	8.6	8.3	7.4	6.5	7.1	6.9	6.0	6.4	6.5
Física	1.8	1.3	1.8	1.0	1.1	1.1	1.0	1.6	0.5	1.2
Ciência da Terra e do Espaço	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6	0.6	0.7	1.0	0.9	0.9
Psicologia *	0.7	0.4	0.8	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
Matemática	0.6	0.5	0.7	0.3	0.6	0.3	0.4	0.6	0.4	0.5
Outras	0.0	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0%

FONTE: Naria, F & Rozek, R.P, 1988.

Notas:*A participação da Psicologia decresceu a partir de 1977 devido a mudanças nos Index de Classificação dos campos científicos.

nitária- levaram a uma concentração do potencial de descoberta de novos produtos num determinado grupo de empresas e mesmo de países, que se mostraram aptos a executar o conjunto de atividades necessárias, na medida em que adquiriam um porte tecnológico mínimo a partir do qual podiam usufruir da cumulatividade do progresso técnico.

Para ilustrar sua complexidade, vejamos o atual percurso que envolve a descoberta e lançamento comercial de uma nova droga nos Estados Unidos- mesmo reconhecendo que a atividade inovativa até a década de 60 era mais simples, em decorrência das maiores possibilidades então oferecidas pelos novos paradigmas tecnológicos e da menor regulamentação estatal.

O processo de P&D de uma nova substância ativa envolve basicamente 4 etapas distintas. Na primeira, procura-se obter em laboratório, por procedimentos sintéticos, biotecnológicos ou extrativos, um conjunto básico de substâncias cujo potencial terapêutico ou profilático será avaliado. Normalmente, isto é efetuado a partir dos conhecimentos científicos disponíveis sobre as propriedades físicas, químicas e biológicas do material utilizado nos processos de obtenção, sem que se disponha de um conhecimento prévio preciso das potenciais propriedades sanitárias dos produtos obtidos. Desta etapa, em geral, são selecionadas, a partir de estudos laboratoriais, 10% das substâncias obtidas para a realização posterior de testes em animais. Na segunda etapa, denominada de etapa pré-clínica, procura-se chegar aos primeiros resultados farmacológicos e toxicológicos mediante testes em animais de laboratório utilizados como modelos. Das substâncias testadas aproximadamente 1% são selecionadas para pesquisa em seres humanos. Estas duas primeiras etapas em conjunto possuem uma duração entre 2 e 3 anos e envolvem gastos médios em torno de US\$ 55 milhões. Na terceira etapa, clínica, iniciam-se os testes em seres humanos, durante um período que se situa entre 4 a 6 anos. Neste momento, os fatores

institucionais passam a influir de modo direto no tempo e no custo das atividades de desenvolvimento. Para a realização de testes clínicos a agência sanitária americana, o "Food and Drug Administration" (FDA), tem que emitir um certificado de autorização de investigação de novas drogas ("Investigational New Drug" - IND) a partir de solicitação prévia e com base nos resultados obtidos nas etapas anteriores. A etapa clínica envolve três fases distintas. Na fase I, testam-se as novas substâncias em reduzidos grupos de indivíduos sadios para avaliar, em condições absolutamente controladas, sobretudo seus efeitos tóxicos sobre o Homem, eliminando-se aproximadamente 50% das substâncias testadas. Na fase II, os testes - ainda em escala reduzida - direcionam-se para pacientes acometidos pela doença que se quer combater objetivando avaliar tanto a toxicidade dos produtos quanto sua efetividade, incluindo a avaliação da presença de efeitos colaterais e da estabilidade de suas propriedades. Desta fase, selecionam-se em torno de 20% das substâncias pesquisadas. Na fase III, realizam-se testes semelhantes em pacientes, só que numa escala bem mais ampliada, envolvendo muitas vezes o controle da evolução da saúde de cerca de 10.000 indivíduos. As substâncias que chegam a este estágio geralmente passam à etapa final, o que é feito mediante a solicitação ao FDA de um novo certificado para a aprovação da utilização comercial da nova droga ("New Drug Application" - NDA). A quarta e última etapa relaciona-se exclusivamente com o tempo (entre 2 e 3 anos) que o FDA leva para avaliar os resultados e aprovar a comercialização, através da concessão do referido certificado, sendo em grande parte de natureza eminentemente burocrática. Em conjunto, estas duas últimas etapas envolvem custos médios que se situam em torno de US\$ 45 milhões.

Analisando o Quadro 2, que sistematiza as etapas do processo de busca e desenvolvimento de novas substâncias ativas, pode-se ver que este é um processo complexo e dispendioso que envol-

QUADRO 2

PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS
CASO AMERICANO

ETAPA	TIPO DE ATIVIDADE	EXIGÊNCIAS INSTITUCIONAIS (FDA)	DURAÇÃO	CUSTO ¹ (US\$ MILHÕES)	Nº DE SUBSTÂNCIAS OBTIDAS E SELECIONADAS
Laboratorial	"screening" de substâncias geradas por síntese, biotecnologia ou extração	-	2/3 anos	55	10.000
Pré-clínica	Testes farmacológicos e Toxicológicos em animais	Solicitação de IND			1.000
Clínica		Obtenção de IND	4/6 anos	45	
Fase I	Testes Toxicológicos em indivíduos saudáveis				10
Fase II	Testes Toxicológicos e de efetividade em pacientes				5
Fase III	Testes Toxicológicos e de efetividade em pacientes em escala ampliada	Solicitação de NDA (ao final)			1
Institucional	Verificação do atendimento das exigências da Vigilância Sanitária	Obtenção de NDA	2/3 anos		1

FONTE: Baseado em Grabowski & Vernon (1982) e The Economist (1987).

Nota: 1 - Utilizou-se o valor total mais atualizado estimado por The Economist (1987) segundo a distribuição sugerida por Grabowski & Vernon (1982).

ve uma duração média entre 8 e 12 anos, custos aproximados de US\$ 100 milhões, sendo 55% na etapa laboratorial e pré-clínica e 45% nas duas etapas subseqüentes, e uma probabilidade de sucesso de lançamento de um novo princípio ativo no mercado de 1 para cada 10.000 substâncias obtidas e testadas na primeira etapa.

Note-se que esta caracterização é válida particularmente para o segmento farmacêutico - ou seja, para o desenvolvimento de novos fármacos (incluindo os biofármacos) utilizados posteriormente na formulação de medicamentos -, que se constitui o mais dinâmico da indústria do ponto de vista das inovações em produtos e da participação no mercado, podendo também ser estendida para a área de P&D de novas vacinas, em termos de sua complexidade, custos e duração, sobretudo a partir da etapa pré-clínica, posto que a metodologia utilizada na etapa laboratorial difere na medida em que o processo de busca de novas vacinas é mais dirigido, se bem que também utilize procedimentos de "ensaio e erro", só que segundo objetivos mais precisamente determinados. Na área de hemoderivados e soros, desde o estabelecimento das técnicas clássicas de separação e extração a questão da geração de novos princípios ativos coloca-se de forma bem menos intensa - pelo menos até o advento das novas biotecnologias -, a despeito da presença de um potencial de inovações na formulação de hemoderivados. Com relação aos reagentes para diagnóstico, o processo de P&D é radicalmente distinto, envolvendo custos incomparavelmente inferiores. Estes produtos resultam em grande parte de pesquisas com forte conteúdo científico (identificação de vírus e bactérias e isolamento de frações antigênicas para reação com anticorpos de pacientes, por exemplo), efetuadas muitas vezes em âmbito eminentemente laboratorial, prescindindo-se do dispendioso conjunto de testes requeridos para os outros grupos de produtos, posto que sua utilização é "in vitro" e não "in vivo".

Além destas atividades de P&D de novas moléculas ativas verifica-se também uma série de outros desenvolvimentos correlatos. De um lado, mesmo tendo em conta o pequeno papel desempenhado pelas economias de escala, após a obtenção e aprovação de uma substância ativa realizam-se atividades de desenvolvimento e engenharia (química e bioquímica) de processos necessárias à otimização da produção em escala e à definição do projeto básico e detalhamento da planta industrial. De outro lado, existe todo um campo de pesquisas ligadas à formulação de medicamentos - verificadas também em vacinas e hemoderivados - com base nos princípios ativos disponíveis (farmacotecnia). Neste último grupo de atividades de P&D, que como vimos potencializa em muito a capacidade de diferenciação de produtos, busca-se principalmente desenvolver novas formas de apresentação (comprimidos, injetáveis, pomadas, etc.), melhorar a ação biológica das drogas (aumento da eficiência na absorção, distribuição e biodisponibilidade no organismo; desenvolvimento de aditivos conservantes e estabilizadores; etc.) e promover associações entre princípios ativos diversos no sentido de adicionar seus efeitos terapêuticos, de inibir efeitos indesejáveis ou de potencializar sua atividade (Korokolvas et alii, 1982), além de também realizarem-se pesquisas clínicas (menos complexas) para a comercialização. No entanto, como mencionado, nem sempre estas atividades chegam a obter ganhos terapêuticos ou profiláticos efetivos; mas sim atendem às necessidades competitivas da indústria no lançamento de novos produtos no mercado.

A partir destas considerações, penso que podemos entender a elevada cumulatividade do progresso técnico ao nível das grandes empresas farmacêuticas. Aquelas que saíram à frente e atingiram um porte e capacitação suficientes, muitas vezes vinculados a áreas tecnológicas e de mercado específicas, certamente têm possibilidades muito superiores de "bancar" com sucesso projetos de

P&D de novas substâncias ativas e correlatas, perseguindo trajetórias tecnológicas normais, na medida em que seu passado tecnológico constitui-se numa vantagem substantiva para superar o complexo conjunto de etapas envolvidas desde a identificação de uma nova molécula até a comercialização de especialidades farmacêuticas.

Os conhecimentos adquiridos na geração de inovações farmacêuticas não garantem por si só a apropriabilidade privada sobre os frutos do progresso técnico, na forma de lucros associados ao lançamento de novos produtos. Apesar dos entraves tecnológicos para a capacidade de gerar inovações em produtos, a imitação por engenharia reversa é relativamente simples—mesmo considerando a maior dificuldade relacionada aos processos biotecnológicos, nos quais a obtenção dos microorganismos produtores adequados às vezes é bastante problemática. No caso dos processos de síntese, estima-se que o custo da cópia e "scale up" de uma substância já existente é inferior a US\$ 1 milhão, mesmo no caso das que envolvem um maior número de etapas de processamento. Isto ocorre porque a tecnologia farmacêutica é basicamente de produto. A questão tecnológica central refere-se à determinação da efetividade e toxicidade de uma substância química determinada. Feito isto, pode-se copiá-la e produzi-la com relativa facilidade, prescindindo-se dos dispendiosos requerimentos de testes para aprovação pela vigilância sanitária, bastando comprovar sua qualidade frente aos padrões internacionais. Assim sendo, surge como fator institucional da maior relevância para apropriação privada dos ganhos associados às inovações a existência de uma legislação de propriedade industrial para a área, que garanta o monopólio temporário sobre os produtos (e processos) desenvolvidos pelas firmas inovadoras (*). No

(*) Atualmente o prazo de proteção patentária de produtos farmacêuticos é de 20 anos na Europa e de 17 anos nos EUA (Economist, 1987). No entanto, o prazo efetivo é inferior (em cerca de 20%) no período em que a solicitação é feita antes que o produto possa ser lançado no mercado.

te-se que a possibilidade de licenciamento e transferência é bastante reduzida, já que a lucratividade das empresas decorre em grande medida de seu potencial de lançamento no mercado de novos produtos superiores aos de seus concorrentes. A Tabela 3 mostra que as firmas líderes tendem a concentrar sua produção em produtos desenvolvidos internamente, refletindo a importância da propriedade sobre suas tecnologias.

TABELA 3

FONTE DAS TECNOLOGIAS DOS PRODUTOS DAS EMPRESAS LÍDERES
EM P&D DE NOVAS DROGAS

EMPRESAS	NÚMERO DE PRODUTOS DESENVOLVIDOS INTERNAMENTE		NÚMERO DE PRODUTOS PRODUZIDOS SOB LICENÇA	
	1	(%)	1	(%)
Ciba-Geigy	73	77	22	23
Merck	66	73	24	27
Hoechst	73	85	13	15
Bristol-Meyers	60	71	25	29
Roche	60	74	21	26
Smithkline	61	78	17	22
Johnson & Johnson	52	74	18	26
American Home Products	40	61	25	39
Wellcome	50	81	12	19
Takeda	55	92	5	8

FONTE: Baseado em dados apresentados em The Economist, 1987.

Notas: 1 - Os números são aproximados, objetivando fornecer uma ordem de grandeza da participação das empresas líderes na geração interna das tecnologias de seus novos produtos.

3. Formação de Assimetrias, Barreiras à Entrada e Estrutura Industrial:
A Consolidação de um Oligopólio Diferenciado Baseado na Ciência

A partir das características técnicas, econômicas e institucionais associadas aos paradigmas tecnológicos adotados pela moderna indústria farmacêutica - particularmente o elevado potencial inovativo e cumulativo em termos da descoberta e diferenciação de produtos e a existência de formas efetivas de apropriação privada dos resultados das atividades tecnológicas - gestou-se um padrão de difusão das inovações por seleção, havendo poucas possibilidades de disseminação das novas tecnologias para o conjunto dos agentes econômicos através de um processo fluido de imitação e aprendizado. Vale dizer, o progresso técnico ocorria no interior das empresas farmacêuticas que assumiram a liderança na adoção dos novos paradigmas e não se tornava acessível aos demais agentes econômicos, a não ser após um período significativo - sobretudo do ponto de vista econômico - correspondente ao término do prazo de vigência das patentes. Deste modo, a difusão econômica das inovações e a própria evolução tecnológica ocorriam através de um processo seletivo segundo o qual as empresas inovadoras mais bem sucedidas cresciam e aumentavam sua participação no mercado em detrimento das empresas tecnologicamente defasadas, ou mesmo criavam espaços econômicos antes inexistentes, de sorte que os novos paradigmas tecnológicos tornavam-se progressivamente dominantes tanto ao nível da base produtiva quanto do consumo farmacêutico.

A dinâmica competitiva que se estabeleceu com base nestes padrões de geração e difusão de inovações implicou na formação de crescentes assimetrias entre as firmas atuantes no mercado farmacêutico e destas com os concorrentes potenciais. À medida que os novos paradigmas se consolidavam, demonstrando sua superioridade frente aos demais, e que o progresso técnico assumia um ritmo intenso, atingindo o auge durante a década de 50 (vide Tabelas 6 e 7

adiante), criavam-se acentuadas vantagens econômicas e tecnológicas em favor das firmas que tinham saído à frente na sua adoção. As empresas que lideraram o processo inovativo eram provenientes principalmente da química de base, especialmente no caso europeu - onde destacaram-se a Hoechst, Bayer (Alemanha), Ciba-Geigy (Suíça), ICI (Inglaterra), Rhône-Poulenc (França), dentre outras - ou de setores ligados à antiga indústria farmacêutica, seja como fornecedores de produtos químicos utilizados nas preparações elaboradas pelos farmacêuticos no âmbito das boticas, seja como produtores de medicamentos populares que passaram a atuar no novo mercado que se abria (de produtos éticos, principalmente). Neste último caso, destacam-se diversas firmas americanas, a exemplo da SmithKline Beckman, Upjohn, Merck, Pfizer, Bristol, American Home Products, dentre outras (Frenkel et alii, 1978; The Economist, 1987).

Neste contexto de emergência e estruturação de um novo espaço econômico, não faria muito sentido identificar estratégia de integração vertical para frente (empresas químicas passando a produzir substâncias ativas e especialidades) e para trás (empresas de medicamentos populares passando a produzir fármacos e substâncias intermediárias para o mercado de produtos éticos), pois tratava-se da estruturação de uma base produtiva totalmente nova que incorpora relações técnicas de produção (insumo-produto) antes inexistentes. O que houve foi um processo de diversificação de empresas que apresentavam uma maior proximidade relativamente ao mercado de produtos em saúde (estrutura de vendas e distribuição, clientela, etc.) ou ao uso de tecnologias de natureza química. No entanto, não era uma estratégia clássica de realização progressiva do conjunto das etapas do processo produtivo. Tanto o mercado quanto o emprego particular dos novos paradigmas na área farmacêutica (implicando em novas trajetórias tecnológicas) envolviam rupturas acentuadas, mesmo para empresas já atuantes na antiga indústria farmacêutica ou na in

dústria química.

A partir desta matriz empresarial de origens americana e européia formaram-se basicamente dois tipos de grandes empresas líderes inovadoras. De um lado, presenciavam-se empresas químicas diversificadas com atuação importante nos setores mais básicos e que possuem subsidiárias atuantes na área farmacêutica. De outro lado, existem grandes empresas com atuação predominante na área farmacêutica que em seu processo de diversificação, tendem a se concentrar em setores semelhantes quanto à base técnica e/ou de mercado, a exemplo do segmento de defensivos agrícolas, dentre outros da química fina.

Na área farmacêutica, estes dois tipos de empresas tendem a adotar padrões competitivos semelhantes: são fortemente intensivas em atividades de P&D; destinam a maior parte de sua produção química e biológica de princípios ativos (notadamente fármacos) para o consumo cativo em divisões próprias ou subsidiárias de formulação de medicamentos e outros produtos finais; e baseiam suas estratégias competitivas na diferenciação intensa (objetiva e subjetiva) da produção e no "marketing" de suas marcas e produtos. A competição por preços somente tem lugar nos grupos de produtos mais tradicionais (sem proteção patentária) não superados, total ou parcialmente, por novos produtos (penicilina e vitamina C, por exemplo), sendo em alguns casos produzidos em maior escala, o que leva alguns autores a defini-los como "commodities" farmacêuticas. Nestes grupos, as vendas podem se dar tanto através de formulações com marca comercial quanto na forma bruta (fármacos e outros princípios ativos), havendo inclusive concorrência com empresas independentes de porte mais reduzido.

Quanto ao processo de internacionalização do capital, as empresas líderes tendem a concentrar seus centros de P&D nos países de maior capacitação técnico-científica, aproveitando as externalidades existentes sobretudo para um setor baseado em ciência (*), e procuram expandir-se

(*) Mesmo ao nível dos países desenvolvidos (ou pelo menos das regiões desenvolvidas) há uma tendência a concentrar os esforços de P&D no país (ou região) de origens das empresas. Em 1987, as empresas americanas pertencentes a PMA gastaram em P&D US\$ 5,4 bilhões dos quais 81,5% (ou US\$ 4,4 bilhões) foram realizados internamente (Scrip nº 1276, 22/01/88, pp. A144-145, 1988).

produtivamente para países com menor grau de desenvolvimento, com prioridade para a instalação de subsidiárias de formulação, importadoras de princípios ativos de outras empresas do grupo; mas também podendo integrar-se verticalmente até a etapa química ou biológica dependendo de fatores econômicos, políticos e institucionais.

O Quadro 3 apresenta as 25 maiores empresas farmacêuticas mundiais - representativas do segmento líder - segundo as vendas na área da saúde, que, em conjunto, respondem por aproximadamente 50% do mercado mundial capitalista, evidenciando o predomínio das empresas americanas e européias (particularmente alemãs, britânicas, suíças e francesas) dos dois tipos mencionados acima e o seu elevado comprometimento com atividades de P&D.

Em decorrência da inexistência de grandes indivisibilidades técnicas na produção de produtos farmacêuticos (fármacos, medicamentos, vacinas, etc.) e de significativas economias de escala, as principais barreiras à entrada (e à mobilidade) geraram-se a partir das estratégias empresariais associadas à diferenciação de produtos e à conquista da preferência dos consumidores. Na medida em que as firmas inovadoras iam obtendo crescentes vantagens frente às demais-num círculo virtuoso entre geração de inovações, diferenciação de produtos, obtenção de lucros extraordinários e crescimento-erigiam-se barreiras à entrada vinculadas sobretudo à complexidade do processo de geração de novos princípios ativos protegidos por patentes e à estrutura de "marketing" e comercialização necessária ao lançamento constante de novos produtos no mercado.

Num dos extremos do processo de trabalho vigente na indústria, as firmas líderes procuram garantir um fluxo razoável de

QUADRO 3

AS 25 MAIORES COMPANHIAS FARMACÊUTICAS DO MUNDO

1982

Ranqueamento	Nome	Vendas Farmacêuticas			Despesas em P&D		Nacionalidade
		US\$ Milhões	Participação nas vendas do grupo (%) ^(a)	Participação no mercado Farmacêutico (%)	US\$ Milhões	Participação nas vendas	
1	Bayer	2452	17	3.6			Alemã
2	Merck and Co.	2217	72	3.3	300	13.5	Americana
3	American Home Products	2144	47	3.1	130	6.0	Americana
4	Hoechst	2071 ^(b)	15	3.0	219	10.6	Alemã
5	Ciba-Geigy	2054	30	3.0			
6	Pfizer	1694	49	2.5	175	10.3	Americana
7	Eli Lilly	1532	52	2.2			Americana
8	Hoffman-Laroche	1512	42	2.2	300	19.8	Suíça
9	Sandoz	1419	47	2.1	180	12.7	Suíça
10	Bristol-Meyers Smithkline Beckmann	1360	38	2.0	140	10.2	Americana
11	Beckmann	1339	45	2.0	166	12.4	Americana
12	Abott	1300	50	1.9	120	9.2	Americana
13	Takeda	1291	59	1.9			Japonesa
14	Warner Lambert	1286	40	1.9	116	9.0	Americana
15	Boehringer Ingelheim	1214	82	1.8	185	15.2	Alemã
16	Upjohn	1213	66	1.8			Americana
17	Johnson & Johnson	1119	19	1.6	160	14.3	Americana
18	Glaxo	990	83	1.4	90	9.1	Britânica
19	Squibb	978	59	1.4	110	11.2	Americana
20	Rhône-Poulenc	896	16	1.3	125	14.0	Francesa
21	American Cyanamid	884	26	1.3			Americana
22	Schering-Plough	882	49	1.3	100	11.3	Americana
23	ICI	839	7	1.2	98	11.3	Britânica
24	Wellcome	837	80	1.2	117	14.1	Britânica
25	Beechan	782	31	1.1	90	11.5	Britânica

a) Exclusive COMECOM

b) Exclusive Rousell-Uclaf

NTE: OECD - The Pharmaceutical Industry - Trade Related Issues - 1985, apud Pedrosa & Gerez, 1988.

geração de novos princípios ativos através da montagem de uma complexa e dispendiosa estrutura de P&D - como mostramos anteriormente -, que representa uma fonte primária de diferenciação de produtos, potencializada por atividades posteriores de formulação. No outro extremo do processo, procuram montar toda uma estrutura de "marketing" e comercialização, com gastos médios que variam entre 20% e 30% do faturamento (de acordo com as diferentes fontes consultadas), com a finalidade de conquistar a preferência dos consumidores para as marcas das especialidades desenvolvidas pelas empresas.

Ambas as atividades envolvem descontinuidade significativa e mesmo economias de escala. Para a obtenção de resultados com alguma expressão, tanto as atividades de P&D de novas substâncias ativas como as de "marketing" requerem o comprometimento de uma soma mínima de recursos (incorporadas como um custo fixo) muitas vezes não acessível a empresas de menor porte, se bem que o bloqueio a sua atuação não seja absoluto, pois, como é característica de estruturas diferenciadas, existem determinados "nichos" particulares, tecnológicos ou de mercado, que possibilitem sua presença ainda que marginal. A partir deste limite mínimo, pode-se supor que os custos de desenvolvimento de um novo produto e seu lançamento comercial são decrescentes dentro de uma faixa relevante de gastos, na medida em que partem de uma base tecnológica e comercial de porte significativo, montadas previamente pelas empresas inovadoras, apresentando características de cumulatividade. Vale dizer, a partir da montagem de uma infra-estrutura mínima de P&D e de "marketing" pelas empresas, que as capacitem a desenvolver e a comercializar um determinado número de produtos periodicamente, é provável que o custo adicional da ampliação deste número crescerá menos que proporcionalmente, resultando em custos médios unitários decrescentes associados àquelas atividades e, portanto, em economias de escala. O sucesso tecnológico e comercial na área farmacêutica requer, em ter

mos genéricos, iniciativas de grande porte e tradição, o que significa gastos elevados e tempo de aprendizado, no caso das atividades de P&D, e da conquista da preferência dos consumidores quando da comercialização da produção.

Especificamente com relação às atividades de "marketing", que ainda não foram tratados com maior detalhe, deve-se ressaltar que, como o mercado é ocupado em mais de 90% por produtos éticos - em oposição aos produtos populares -, cuja divulgação é restrita à classe médica, necessitando de prescrição para serem vendidos, são efetuadas sobretudo pela divulgação propagandista dos novos produtos para os médicos, o que requer uma numerosa e não divisível equipe de representantes que atuam de forma direta e pessoal divulgando as "novidades" da empresa, além da utilização de outros veículos de comunicação como revistas especializadas, promoção de congressos científicos, etc. Além disso, a própria intensidade de lançamento de novos produtos funciona como um instrumento de "marketing", pois é identificada pelos médicos e consumidores com a competência tecnológica da firma e, portanto, com a qualidade de sua produção, havendo novamente vantagens ligadas ao tamanho das empresas.

Observe-se que alguns grupos de produtos possuem uma estrutura distinta de "marketing", analogamente ao que foi comentado quando da apresentação do processo de P&D. Em particular, merecem destaque a área de reagentes para diagnóstico e a de soros e vacinas. Na primeira, a diferenciação e o lançamento de novos métodos e produtos são importantes, mas o "marketing" direciona-se sobretudo para laboratórios de análise, centros de transfusão sanguínea no caso das doenças hemotransmissíveis e outras instituições afins. Possui importância estratégica a assistência técnica dos produtores aos usuários e outros procedimentos, como fornecimentos de equipa-

mentos em regime de comodato em troca de reagentes da empresa. No caso dos imunobiológicos, como se prestam menos à diferenciação em função de suas características tecnológicas e institucionais, a propaganda centra-se mais na qualidade da produção do que na superioridade dos novos produtos frente aos tradicionais, tornando-se também relevante a competição por preços. Além disso, seu mercado é constituído em grande medida por organismos governamentais vinculados às políticas nacionais de saúde, o que requer uma atividade propagandística distinta e certamente mais específica-a determinadas áreas de comercialização.

Como contrapartida do predomínio tecnológico e econômico de um grupo restrito de empresas verifica-se uma grande concentração da produção e da atividade inovativa nos países desenvolvidos. De um mercado nos países capitalistas de aproximadamente US\$ 80 bilhões, em 1985, os Estados Unidos possuem uma participação de 34%, a Europa de 28% e o Japão de 24%, ficando os demais países ou regiões com 14%, destacando-se deste universo o Brasil com uma participação em torno de 2,5%, constituindo-se no sétimo mercado capitalista (The Economist, 1987; CDI/GS III, 1987). Note-se que, mesmo nos países menos desenvolvidos, nos quais a produção e o mercado de produtos formulados se expandiram com um elevado dinamismo, como no caso brasileiro, a liderança coube aos grandes oligopólios internacionais através do processo de internacionalização da indústria farmacêutica. Como afirma Kupfer (1985) "... um mesmo conjunto de empresas internacionais se repetem monotonamente como as líderes em cada mercado nacional, fazendo com que a produção de medicamentos se alinhe entre os ramos de atividade industrial que apresentam os maiores índices de internacionalização do capital".

Do ponto de vista da geração do progresso técnico, a concentração nos países desenvolvidos é ainda mais acentuada, pos-

to que não se justifica nem técnica nem economicamente a internacionalização das atividades de P&D (que no presente respondem por mais de 90% das inovações). Como podemos ver no Quadro 4, um restrito grupo de países capitalistas desenvolvidos respondeu por 93% da descoberta de novas substâncias ativas verificadas no período 1961-1985, ficando somente 1% a cargo de outros países capitalistas e 6% de países do leste europeu. Através de toda uma rede de interações entre empresas e instituições de pesquisa e desenvolvimento tecnológico localizadas nos países desenvolvidos, a cumulatividade do progresso técnico - e do progresso científico em saúde - verifica-se também ao nível dos Estados nacionais, tornando difícil a geração e o acesso às novas tecnologias tanto para as empresas de menor porte e capacitação quanto para os países menos desenvolvidos.

O potencial de diferenciação de produtos associados aos novos paradigmas em bases essencialmente assimétricas levou ao surgimento de uma estrutura oligopólica diferenciada, na qual a liderança e o poder de mercado das grandes multinacionais farmacêuticas inovadoras se verifica, numa instância mais imediata, em grupos particulares de produtos. Aqui é crucial a questão da existência de diversidade entre as firmas líderes. Dependendo do conjunto de tecnologias por elas dominadas e dos segmentos de mercado em que estão habituadas a operar, estabelecem-se espaços diferenciados de concorrência entre um pequeno número de firmas líderes no interior da indústria farmacêutica. Isto será importante, por exemplo, para entendermos qual o conjunto de empresas que apresenta maior propensão a investir em novas biotecnologias. Aquelas que apresentam mais tradição em segmentos que empregam processos biotecnológicos tradicionais (em antibióticos, vacinas, etc.) certamente possuem vantagens em adotar as inovações na área.

NOVAS SUBSTANCIAS ATIVAS POR PAIS DE DESCOBERTA (1961-1985)

PERÍODOS DE 5 ANOS

Ano de Lançamento	EUA	França	RFA	Itália	Suíça	Países do leste	Inglaterra	Escandinávia	Benelux (1)	Espanha	Áustria	Japão	Outros países (2)	Total	Média Anual
61-65 Número %	101 (2) 23	76 18	67 (1) 16	23 5	40 (1) 9	14 3	27 (1) 6	16 (1) 4	13 3	1 0	8 2	45 10	3 1	431 100 %	86,2
66-70 Número %	100 (5) 24	96 (1) 23	45 (2) 11	27 (1) 7	25 (1) 6	35 8	18 (2) 4	13 3	11 3	5 1	7 2	35 8	2 0	413 100%	82,6
71-75 Número %	82 (1) 21	67 17	44 (2) 11	33 9	31 (2) 8	43 11	16 4	9 2	11 3	8 2	1 0	43 11	3 1	388 100 %	77,6
76-80 Número %	70 (2) 25	30 11	46 (3) 17	39 14	14 (3) 5	13 5	13 5	12 (1) 4	3 1	7 3	1 0	32 (1) 12	2 1	277 100 %	55,4
81-85 Número %	69 (2) 25	19 7	45 16	20 7	23 8	8 3	12 (1) 4	7 3	4 1	7 3	1 0	61 (1) 22	4 1	278 100 %	55,6
TOTAL 61-85 Número %	422 (12) 24	288 (1) 16	247 (8) 14	142 (1) 8	133 (7) 7	113 6	86 (4) 5	57 (3) 3	42 2	28 2	18 1	216 (2) 12	14 1	1.787 100 %	71,5

(1) Bélgica, Holanda, Luxemburgo.

(2) Argentina, Austrália, Índia, Israel, Canadá, México, Nova Zelândia, Portugal.

OBS.: Os números entre parênteses significam que uma ou várias substâncias foram desenvolvidas simultaneamente em um ou mais países.

FONTE: F. Reis-Arndt (Die Pharmazeutische Industrie nº 2, 1987), apud Informations Chimie nº 284.

A delimitação dos segmentos diferenciados de mercado, e mesmo da indústria em seu conjunto, não pode ser precisamente efetuada em decorrência da própria renovação ininterrupta da linha de produtos e da inadequação, para o estudo da estrutura industrial do setor farmacêutico, dos conceitos usuais de mercado enquanto um conjunto de mercadorias substitutas próximas entre si e de indústria como um grupo de firmas que utilizam semelhantes processos de produção, ou mesmo, como define Guimarães (1982), como o conjunto de firmas que produzem aquelas mercadorias substitutas, atendendo a um mesmo mercado.

A concorrência num nível imediato pode se verificar tanto pela proximidade das tecnologias empregadas, mesmo que para produtos não-substituíveis (por exemplo, vacinas ou antibióticos contra doenças ou germes distintos), como das áreas de comercialização quando da produção de produtos substitutos próximos entre si (por exemplo, analgésicos de diferentes marcas). Assim sendo, devemos ter cuidado com definições rígidas dos segmentos relevantes do mercado farmacêutico, como forma de demonstrar que, apesar da baixa concentração vigente na indústria farmacêutica em seu conjunto - como ocorre em todos os mercados desenvolvidos, a exemplo do norte-americano onde as 4 maiores empresas detêm aproximadamente 26% do valor das vendas (Grabowski & Vernon, 1982) -, existe um elevado poder de mercado das firmas líderes ao nível de seus distintos segmentos.

Temos de reconhecer que, simultaneamente, a indústria farmacêutica como conjunto dos produtores de produtos profiláticos, terapêuticos e de uso diagnóstico, constitui-se um espaço de concorrência empresarial, podendo por isto ser individualizado como um mercado particular no qual as empresas se defrontam de modo direto e que, simultaneamente, como um oligopólio diferenciado, comporta distintos grupos de produtos e segmentos industriais para os quais as empresas tendem a concentrar suas atividades de forma mais imediata. A questão é realmente de grau e de mobilidade. Em outras palavras, as empresas concorrem, num nível mais

imediate, em grupos específicos de produtos e, num segundo nível, na indústria farmacêutica como um todo. Estes são os espaços privilegiados de concorrência que nos permitem falar em diferenciação de produtos - dentro do grupo ou da indústria - no interior do mercado e não em diversificação da produção; o que, por definição, envolve a expansão das atividades das firmas para outros mercados além daqueles em que já opera. (*)

Feitas estas considerações, pode-se afirmar que as firmas líderes atuantes na indústria farmacêutica tendem a exercer seu poder oligopolístico mais imediato e sua liderança de mercado ao nível dos distintos segmentos existentes em seu interior, concentrando seus esforços em alguns grupos de produtos geralmente resultante de suas próprias atividades inovativas. Protegidas pela legislação de propriedade industrial, a competição se dá fundamentalmente pela geração de novos produtos e mesmo de novos grupos que podem ameaçar significativamente o desempenho das firmas comprometidas com produtos ou grupos tradicionais. Neste contexto, efetivamente não há sentido em caracterizar a indústria farmacêutica - como o fazem diversos autores e sobretudo associações empresariais - como uma indústria "competitiva", na qual inexistiria grande poder de mercado ao nível das empresas líderes. Sem cometer o erro simétrico de alguns autores que não consideram a competição vigente no mercado farmacêutico como um todo, podemos dizer que as categorias terapêuticas (anestésicos, antibióticos, cardiovasculares, etc.) em conjunto com as categorias profiláticas (soros e vacinas) e de diagnóstico (reagentes), constituem-se uma aproximação, ainda que imperfeita - antibióticos, por exemplo, podem ser produzidos com diferentes tipos de tecnologias (fermentação ou

(*) Como já mencionamos em nota anterior, adotamos aqui a conceituação de mercado mais abrangente e rigorosa de Possas (1987) que o define enquanto um espaço onde se dá a competição inter-capitalista tanto em função das tecnologias (paradigmas e trajetórias) utilizadas quanto da clientela atingida.

síntese) e não serem substitutos próximos para o consumidor, dependendo da doença a que se destinam -, dos grupos de produtos nos quais a concorrência se dá de forma mais imediata no interior da indústria, gestando-se formas concretas de liderança empresarial através da formação de barreiras à mobilidade entre os distintos segmentos. Neste nível como mostra a Tabela 4, efetivamente verifica-se um elevado grau de concentração, que seria ainda maior se analisássemos mais detidamente os grupos existentes, mesmo dentro de cada classe terapêutica.

A despeito da clara liderança das empresas inovadoras de grande porte, estão presentes em quase todos os segmentos de mercado (ou classes terapêuticas) um número bastante grande de empresas marginais de médio ou pequeno porte que respondem por uma parcela relativamente pequena na produção em cada grupo, não representando uma ameaça concreta às firmas líderes na medida em que são incapazes de competir com seu potencial inovativo e/ou de mercado. Isto ocorre pela própria natureza das barreiras à entrada, que não se ligam às indivisibilidades técnicas e economias de escala vinculadas ao processo produtivo, sendo economicamente viáveis plantas de porte reduzido dado o caráter diferenciado da produção - que comporta "nichos" de mercado nos quais é viável a participação de empresas de menor porte -, e pela característica da legislação de patentes que garante a possibilidade (tecnologicamente fácil) de imitação e cópia de processos e produtos intermediários e finais após um prazo determinado.

Alguns dos tipos mais característicos de empresas médias ou pequenas atuantes no mercado farmacêutico são:

a) empresas que produzem produtos semelhantes aos das líderes (recentes e tradicionais), presentes naqueles países onde a legislação de patentes impede o monopólio sobre as inovações em

TABELA 4

CONCENTRAÇÃO DAS VENDAS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
POR CLASSE TERAPÊUTICA (MERCADO ÉTICO)
EUA - 1968

CLASSE TERAPÊUTICA	PARTICIPAÇÃO DAS 4 MAIORES EMPRESAS
Anestésicos	69
Antiartríticos	95
Antibióticos - Penicilina	55
Antiespasmódicos	59
Atarâxicos	79
Dilatadores Bronquiais	61
Hipotensivos Cardiovasculares	79
Vasodilatadores Coronários Periféricos	70
Diabetes (insulina e outros)	93
Diuréticos	64
Enzimas e Digestivos	46
Hemoderivados	52
Hormônios Sexuais	67
Corticóides	55
Relaxantes Musculares	59
Estimulantes Físicos	78
Sulfonamidas	79
Terapias da Tiróide	69
Média (não ponderada)	68

FONTE: John M. Vernon, "Concentration, Promotion and Market Share Stability in Pharmaceutical Industry", Journal of Industrial Economics, Julho, 1971, apud Grabowski e Vernon, 1982.

Nota: Estas informações não incluem algumas classes de produtos como Imunobiológicos e Reagentes para Diagnóstico.

saúde (*), podendo concentrar suas atividades tanto em produtos formulados quanto em intermediários químicos ou biológicos;

b) empresas formuladoras de medicamentos e outros produtos finais tradicionais cujas patentes estão vencidas e que são vendidos com o nome genérico (segundo a substância química), baseando-se em princípios ativos amplamente disponíveis no mercado internacional ou produzidos cativamente pelas mesmas;

c) empresas eminentemente químicas (ou biotecnológicas) que concentram seus esforços na produção de princípios ativos tradicionais com patentes vencidas, fornecendo-os a outras empresas que eventualmente podem ser as líderes;

d) empresas que atuam de modo articulado com as empresas líderes, produzindo produtos recentes intermediários e/ou finais sob licença, através do estabelecimento de contratos comerciais (exclusividade na compra ou na venda de intermediários, dentre outras);

e) empresas especializadas num conjunto restrito de tecnologias e produtos, de acordo com "nichos" tecnológicos ou de mercado nos quais é viável obter resultados comerciais fruto das atividades de P&D (reagentes para diagnóstico, alguns fármacos e especialidades, etc.);

f) empresas estatais ou mesmo instituições de pesquisa produtoras de farmacêuticos estratégicos para a saúde pública (vacinas, reagentes, hemoderivados, etc.);

g) empresas de tecnologia ou instituições de pesquisa voltadas para a cópia de produtos e transferência de tecnologia- quando isto for possível-ou direcionadas para a realização de etapas tecnológicas específicas, contratadas por empresas de maior porte (testes de produtos, manipulação genética de microorganismos, realização da etapa laboratorial do desenvolvimento de um novo produto, etc.).

(*) Nestes casos a liderança baseia-se predominantemente nas atividades de "marketing".

Certamente, o peso de cada um destes tipos de empresas e o grau de integração dos distintos segmentos produtivos e tecnológicos dependerá das especificidades dos fatores institucionais que regulamentam a área em cada país, particularmente a legislação de propriedade industrial (permitindo ou não o patenteamento de produtos e/ou processos na área da saúde), a regulamentação de vigilância sanitária- notadamente no que se refere à aprovação da comercialização de produtos genéricos ou similares (com patentes expiradas)-e as políticas industriais, tecnológicas e de saúde ligadas ao fortalecimento de empresas nacionais não pertencentes ao restrito grupo de empresas líderes multinacionais.

Concluindo, podemos dizer que a partir de um processo histórico de formação de assimetrias econômicas e tecnológicas vinculadas ao potencial inovativo e de mercado, em termos de diferenciação de produtos, emergiu uma nova estrutura industrial que podemos caracterizar, compatibilizando as taxonomias de Pavitt (apresentada no Capítulos anterior) com a de autores de Organização Industrial (particularmente Labini, 1956; Possas, 1987; e Guimarães, 1982), como um oligopólio diferenciado baseado na ciência. É um oligopólio diferenciado na medida em que existem significativas barreiras à entrada e à mobilidade ligadas ao processo de diferenciação de produtos, sendo suas principais fontes: a capacitação tecnológica incorporada nas estruturas empresariais de P&D; a existência de patentes que garantem a apropriabilidade privada sobre as inovações; e a preferência dos consumidores conquistada através de um esforço intenso e prolongado de venda voltado para o "marketing" das marcas e produtos das empresas. É um setor cientificamente baseado, porquanto há um forte vínculo entre os paradigmas científicos e os paradigmas e trajetórias tecnológicos adotados e um forte comprometimento das empresas líderes com atividades próprias de

P&D, que se constituem na principal fonte das tecnologias empregadas na área farmacêutica.

O Quadro 5 apresentado a seguir procura sumarizar os principais elementos apresentados neste capítulo que permitiram esta caracterização.

QUADRO 5

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA ENQUANTO UM OLIGOPÓLIO DIFERENCIADO BASEADO NA CIÊNCIA

CARACTERÍSTICAS DA INDÚSTRIA		OBSERVAÇÕES
Paradigmas Tecnológicos dominantes	<ul style="list-style-type: none"> . Síntese orgânica . Biotecnologia 	
Trajetórias Tecnológicas - Características Gerais <ol style="list-style-type: none"> 1- Potencial Inovativo 2- Origens das Inovações 3- Cumulatividade 4- Apropriabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> . Elevado . Inovações em Produto . P&D interno às empresas . Avanços científicos gerais . Elevada . Fruto de um complexo aprendizado em P&D . Elevada . Garantida por patentes e pelos conhecimentos adquiridos em P&D 	<p>Não existe um potencial significativo de obtenção de economias de escala</p> <p>A cumulatividade empresarial resulta também numa cumulatividade em termos nacionais</p>
Requerimentos da Clientela (médicos e consumidores)	<ul style="list-style-type: none"> . Qualidade e diversidade de produtos . A demanda para os <u>novos</u> produtos é relativamente inelástica em relação ao preço 	A presença de um intermediário (o médico) e a subjetividade de avaliação permitem a realização do potencial de diferenciação
Padrão de difusão de inovações	<ul style="list-style-type: none"> . Difusão por seleção 	Os novos produtos disseminam-se pela expansão da produção da empresa inovadora
Fontes de assimetrias Tecnológicas	<ul style="list-style-type: none"> . Elevado potencial de inovações em produtos . Cumulatividade do processo de P&D . Apropriabilidade privada via patentes 	
Características (resultantes) da Estrutura Industrial <ol style="list-style-type: none"> 1- Fonte de barreiras à entrada e à mobilidade 2- Concentração da Produção 3- Forma predominante de competição 4- Tipos de empresa <ul style="list-style-type: none"> Firmas líderes Firmas marginais 	<ul style="list-style-type: none"> . P&D/Patentes . Marketing . Baixa ao nível da indústria . Elevada nos segmentos diferenciados de mercado . Diferenciação de produtos . Grandes empresas multinacionais: intensivas em P&D e "marketing" . Imitadoras . Dependentes (p.ex. licenciadoras) . Especializadas comercial ou tecnologicamente . Outras (Estatais, etc.) 	<p>Presença-se indivisibilidade e economias de escala em ambas atividades</p> <p>A competição por preços somente é significativa nos produtos mais antigos com tecnologia difundida</p> <p>Apresentam elevada rentabilidade fruto dos lucros extraordinários associados aos novos produtos</p> <p>A presença destas firmas é possibilitada pela natureza das barreiras à entrada que não são impeditivas de forma absoluta</p>

FONTE: Baseada nas taxonomias propostas por Pavitt (1984) e por diversos autores de organização industrial.

Capítulo III

Gestão e Impacto do Novo Paradigma
Biotecnológico em Saúde

1. Esgotamento do progresso técnico e a busca de novos paradigmas

Após um período de elevado progresso técnico na indústria farmacêutica nos anos 50 em termos da geração de novos produtos, iniciou-se um nítido processo de esgotamento do padrão de inovações associado aos paradigmas tecnológicos utilizados. Apesar da controvérsia existente sobre as causas da queda do ritmo inovativo, há uma convergência na identificação desta queda a partir de meados dos anos 60. A Tabela 6 evidencia a redução no total de novas drogas lançadas anualmente no mercado americano, bem como dos princípios ativos que refletem mais apropriadamente as inovações primárias do setor. Se analisarmos a evolução do lançamento de novos produtos ao longo das décadas de 1950, 1960 e 1970 (Tabela 7) veremos que houve uma tendência acentuadamente declinante. Comparando a década de 1950 com a de 1970, observamos que o número de novas drogas e princípios ativos introduzidos no mercado declinou em 77% e 60%, respectivamente, refletindo uma crescente dificuldade de geração de inovações e de diferenciação de produtos.

A literatura sobre o assunto tem procurado explicar esta queda histórica do ritmo de inovações na indústria farmacêutica de acordo com duas vertentes distintas. Segundo alguns autores, notadamente aqueles vinculados direta ou indiretamente aos interesses empresariais, o fator explicativo fundamental foi a crescente interferência governamental na indústria, objetivando regular e controlar a introdução de novas drogas no mercado (*). O marco que motivou este aumento da intervenção estatal na regulação das inovações foi o escândalo da talidomida ocorrido no início da década de 60, no qual diversas crianças nasceram aleijadas em decorrência dos efeitos do medicamento na gestação, evidenciando para a opinião pública

(*) Vide, por exemplo, Schenee (1979) para o caso americano e European Federation of Pharmaceutical Industries Association (1981) para o caso europeu.

TABELA 6

ESTADOS UNIDOS: 1950-1981

LANÇAMENTOS DE NOVOS PRODUTOS E MONODROGAS

ANO	NOVOS PRODUTOS (*)	PRINCÍPIOS ATIVOS
1950	326	28
1951	321	35
1952	314	35
1953	353	48
1954	380	38
1955	403	31
1956	401	42
1957	400	51
1958	370	44
1959	315	63
1960	306	45
1961	260	39
1962	250	27
1963	199	16
1964	157	17
1965	112	23
1966	80	12
1967	82	25
1968	87	11
1969	62	9
1970	105	16
1971	83	14
1972	64	11
1973	74	19
1974	83	18
1975	91	16
1976	62	15
1977	72	18
1978	86	24
1979	113	15
1980	163	14
1981	122	20
1982	123	24

FONTE: Katz, J.L., 1984, apud Gadelha, 1986.

(*) Inclui princípios ativos, duplicações, produtos compostos e novas dosagens.

TABELA 7

VARIAÇÃO DO LANÇAMENTO DE NOVOS PRODUTOS
NO MERCADO AMERICANO ENTRE AS DÉCADAS DE 1950, 1960 e 1970

Década	Total de Novos Produtos (*)	Variação em Relação ao período anterior (*)	Princípios ativos	Variação em Relação ao período anterior (*)
1950	3583	-	415	-
1960	1595	-55,48	224	-46,02
1970	833	-50,77	166	-25,89
1970/1950		-76,75	-	-60,00

FONTE: Katz, J.L., 1984. (Tabela 6), apud Gadelha, 1986.

(*) Inclui princípios ativos, duplicações, produtos compostos e novas dosagens.

os perigos associados às inovações farmacêuticas. No caso americano, se atribui papel fundamental a emenda "Kefauver Harris" de 1962 que estabeleceu um maior controle sobre os novos lançamentos. Os testes anteriores à comercialização teriam de ser mais rigorosos (como, por exemplo, a exigência das drogas serem suficientemente testadas em animais antes dos testes clínicos em seres humanos), a fiscalização seria mais efetiva e para aprovação pelo "Food and Drugs Administration (FDA)" necessitar-se-ia comprovar não só a inexistência de efeitos nocivos à saúde humana como também a efetividade da droga no combate à patologia a que se destina. A consequência do aumento da intervenção pública - que também abrangia a fixação de preços e margens de lucro, o tempo de duração das patentes, entre outras regulamentações - teria sido a elevação do custo e do tempo de duração das atividades de P&D de novas drogas e dos riscos envolvidos para atingir a etapa de comercialização, implicando a redução do número de novos produtos lançados no mercado (*).

Outra fonte de explicação-mais de acordo com nossa visão-para a queda no ritmo de inovações, não excluindo a influência dos fatores institucionais enfatizados pela anterior, concentra-se na questão do esgotamento da fronteira tecnológica, ou - utilizando a conceituação adotada neste trabalho - dos paradigmas tecnológicos predominantes no pós-guerra.

As próprias características do padrão de competição por diferenciação de produtos, ao assentar-se na busca incessante e aleatória de novas moléculas ativas, levariam a uma crescente dificuldade de descoberta de novas drogas. O método empírico de "ensaio e erro" tem como consequência o fato de que a cada novo

(*) De acordo com Schenee (1979) o custo da descoberta de uma nova droga era 1^o vezes menor antes de 1962 e o tempo médio de duração das atividades de P&D era de somente 2 anos.

resultado bem sucedido a probabilidade de acerto é menor, a menos que haja uma transformação na base de conhecimento científico e tecnológico que suporta a geração de inovações.

Durante a década de 60, iniciou-se o esgotamento das técnicas empíricas de pesquisa de novas drogas, tornando a geração de novas substâncias cada vez mais difícil, tanto nos EUA quanto nos países europeus (vide Quadro 4). Isto evidencia-se pela brutal redução da "success ratio" das pesquisas farmacêuticas. As estimativas são bastante díspares, mas pode-se afirmar que, grosso modo, a taxa reduziu-se de 1 sucesso para 3.000 tentativas, para 1 sucesso sobre 10.000 tentativas somente ao longo da década de 70 e, logo, no contexto de novo aparato institucional - regulatório instaurado na década anterior (Katz, 1984), o que torna clara a importância dos fatores de natureza tecnológica.

Na realidade, a partir dos anos 60 houve uma convergência de fatores institucionais e de fatores especificamente tecnológicos que resultaram numa crescente dificuldade de inovações farmacêuticas em produtos. Certamente que para uma indústria assentada de forma tão intensa neste tipo de inovações esta dificuldade de avançar ao longo das trajetórias tecnológicas estabelecidas poderia representar um perigo para a estabilidade da estrutura e mesmo das lideranças empresariais solidificadas, posto que estas tinham como base a existência de um fluxo relativamente contínuo de lançamento de novos produtos no mercado. Algumas das principais consequências deste processo, verificadas sobretudo a partir da década de 70, podem ser indicadas a seguir:

a) Os gastos em P&D cresceram de modo bastante acentuado, acompanhando a elevação dos custos. Segundo The Economist (1987) entre 1960 e 1986 o gasto da indústria em atividades de P&D elevou-

-se 5 vezes em termos reais. Como consequência as empresas líderes tornaram-se mais seletivas na definição dos projetos a serem perseguidos e abandonaram aqueles de maior risco ou de menor retorno financeiro esperado. A parcela de gastos com atividades de desenvolvimento (testes, otimização de processos, pequenas manipulações moleculares, etc.) ampliou-se e as empresas passaram a procurar estender ao máximo a vida útil dos produtos já descobertos através de esforços adicionais de "marketing" e de outras práticas competitivas como a venda e internacionalização da produção para novos mercados, além de procurar efetuar atividades finais de P&D (sobretudo os testes clínicos) em países desenvolvidos com regulamentação menos rígida;

b) A participação dos produtos com tecnologia difundida, fora do prazo de proteção patentária, passou a tornar-se significativa, acirrando o conflito entre as firmas líderes e as firmas marginais em torno da questão da regulamentação para aprovação da comercialização dos produtos com patentes expiradas (com o nome genérico) por produtores independentes. Nos Estados Unidos, onde o congresso decidiu em 1984 - com a finalidade de reduzir as despesas com a saúde - que para aprovação da produção de produtos genéricos bastaria comprovar sua identidade química frente aos produtos similares já aprovados e vendidos com marca comercial, os custos de cópia reduziram-se para US\$150000 e o tempo de duração da liberação pelo FDA para 1 ano, implicando na elevação da participação destes produtos no mercado ético de 10% em 1983 para 20% em 1986, estimando-se que em 1990 chegue a 30% (The Economist, 1987). Desta forma, o crescimento da participação de produtos tradicionais passou a representar uma oportunidade de crescimento para firmas marginais e, em termos nacionais, para países com indústrias farmacêuticas de porte médio como a Itália e o Japão (*). A redução do potencial de diferencia-

(*) Estes países ainda puderam se valer de sua legislação de propriedade industrial que não reconheciam o direito de patentes na área farmacêutica até recentemente (Japão até 1976 e Itália até 1978 para processos e até 1984 para produtos).

ção poderia levar à instabilização da estrutura oligopólica do setor, tornando-o mais competitivo, e ao questionamento das lideranças empresariais conquistadas. A resposta mais imediata das empresas líderes foi a intensificação de seus esforços de "marketing" de suas marcas novas e tradicionais, evidenciando o aumento de importância destas atividades em suas estratégias competitivas relativamente às atividades de P&D;

c) Algumas variáveis de desempenho da indústria começaram a apresentar uma performance pior. Grabowski & Vernon (1982) fazem uma breve resenha de alguns estudos que apontam para a queda da taxa de retorno das atividades de P&D e apontam (do mesmo modo que outros autores) a convergência da taxa de lucro do setor farmacêutico - que caracteriza-se por apresentar uma elevada rentabilidade, refletindo o poder das firmas líderes de fixar elevadas margens de lucro, como é característico de estruturas oligopólicas diferenciadas - para a média da vigente na indústria americana. Mais recentemente, também tem sido observada uma queda na taxa de crescimento do mercado farmacêutico mundial, refletindo a perda de dinamismo do setor, se bem que outras variáveis ligadas à demanda corrente e comuns a outros setores possam estar contribuindo de forma até mais decisiva para este desempenho.

Como reação estratégica a este processo de esgotamento lento e progressivo dos paradigmas tecnológicos da indústria, inicia-se um claro movimento de busca de novos conhecimentos científicos e tecnológicos que favoreçam a retomada do dinamismo tecnológico das empresas líderes de modo a permitir a superação das tendências acima mencionadas.

De um ponto de vista mais geral, trata-se de superar os procedimentos empíricos tradicionais por procedimentos racionais

e planejados de busca de novas drogas, o que supõe o aprofundamento do conhecimento científico acerca das funções biológicas humanas (fisiologia) e da origem das patologias. Seguindo Colombo (1980), isto requer "...uma mudança do nível estritamente fenomenológico do conhecimento do fenômeno fisiológico e patológico para um nível que leva em conta mais profundamente as moléculas e as células". De acordo com esta abordagem se poderia desenhar planejadamente, inclusive com apoio dos recursos da informática, substâncias químicas com estrutura definida, estabelecendo-se uma relação precisa entre sua estrutura molecular e a ação biológica envolvida. Para tanto seria necessário o aprofundamento do conhecimento científico, em bases eminentemente multidisciplinares, envolvendo sobretudo diversos campos da química e da biologia, como: química orgânica, bioquímica, biologia molecular e celular, fisiologia, engenharia química, farmacologia, microbiologia, fisiologia e imunologia, dentre outros.

O nascimento da moderna biotecnologia liga-se ao processo, inicialmente de natureza marcadamente científica, de avanço no conhecimento nas ciências biológicas no sentido da compreensão do metabolismo dos seres vivos ao nível da interação entre suas diversas moléculas. Particularmente - como veremos com mais detalhe adiante -, passou-se a compreender a relação entre a estrutura de um determinado grupo de moléculas que continham o código genético (ácidos nucleicos) - presente no núcleo das células e que comandam a produção de proteínas - e a formação e funcionamento dos organismos vivos. Posteriormente, foi-se tornando evidente que a evolução neste tipo de conhecimento abria novas e promissoras oportunidades tecnológicas, originando, no início da década de 70, o que ficou conhecido como a revolução biotecnológica. A nova biotecnologia im

(*) Além de Colombo (1980) sobre esta nova abordagem vide Korokolvas & Burchalter (1982).

plicou a possibilidade de transformação (e não de superação) do paradigma biotecnológico em saúde, na medida em que assentava-se na nova concepção racional de pesquisa de novos produtos e processos. Tratava-se, a partir do conhecimento do funcionamento dos seres vivos, particularmente do processo bioquímico de síntese de proteínas e de sua função biológica, de desenvolver produtos utilizando microorganismos - ou material biológico proveniente - manipulados geneticamente de acordo com uma finalidade pré-determinada. Somente para exemplificar, vejamos o caso da insulina. A partir do conhecimento de sua função no organismo humano (hormônio pancreático responsável pelo metabolismo de açúcares) e do gene responsável por sua produção, pode-se transferir esta informação genética para uma bactéria que passa a produzir insulina por processos biotecnológicos clássicos de fermentação, gerando-se um produto idêntico ao humano utilizado no tratamento da diabete. Desta forma, o revolucionário não era tanto o processo produtivo mas sim a abordagem - racional em oposição à empírica - de busca de novas drogas (*).

Isto posto, a gestação do novo paradigma biotecnológico vinculou-se tanto ao processo de busca engendrado pelo progressivo esgotamento dos paradigmas tecnológicos dominantes na indústria farmacêutica quanto às novas oportunidades advindas do avanço no conhecimento científico (em biologia molecular, bioquímica, imunologia, microbiologia, dentre outras áreas de conhecimento) dentro do contexto mais geral de evolução das ciências químicas e biológicas, no sentido de avançar no conhecimento dos fenômenos ao nível molecu-

(*) Neste sentido é completamente errônea a dicotomia estabelecida por grande parte dos autores que estudam o desenvolvimento e impacto da biotecnologia com relação às tecnologias químicas de síntese. Com a nova abordagem racional tanto os paradigmas de síntese quanto o biotecnológico poderão passar por substanciais transformações permitindo a retomada das inovações em ambos. Além disso, a nova abordagem certamente implicará uma crescente complementariedade entre conhecimentos e tecnologias de base química e biológica. Não esqueçamos que a nova biotecnologia baseia-se justamente no conhecimento das estruturas moleculares - e, portanto, das estruturas químicas - que regulam o funcionamento dos organismos vivos.

lar (*) .

O rápido interesse empresarial pelo avanços em biotecnologia/saúde - gestados inicialmente em âmbito acadêmico - , além de justificar-se pelas próprias características de um setor baseado na ciência e pelo contexto de necessidade de busca de novas fontes de inovações em produtos, foi também em grande parte estimulado pela tradição histórica da indústria farmacêutica em promover inovações biotecnológicas.

Como ilustração, basta verificar que a classe dos anti-bióticos tomada isoladamente, cujas moléculas básicas (ou inovações primárias) são em quase sua totalidade produzidas por fermentação, tem sido a líder, desde a Segunda Guerra Mundial , em termos da introdução de novos princípios ativos no mercado. Entre as 917 substâncias introduzidas no mercado americano entre 1940 e 1975, 20% eram antiinfeciosas, sendo 45% destas antibióticos (Frenkel et alii, 1978) . Mesmo na presente década esta classe continuou a apresentar um significativo peso relativamente às inovações da indústria. De acordo com Stanford Research Institute (SRI, 1984) , em 1982 os antibióticos responderam por 12% das 41 novas substâncias ativas introduzidas no mercado mundial, não sendo superada por nenhuma outra classe terapêutica. Ressalte-se que o Japão, cuja tradição em processos fermentativos e em microbiologia industrial é significativa em diversos setores (química, alimentos, farmacêutica etc.), foi o principal responsável por este desempenho, o que lhe permitiu superar os Estados Unidos em termos de introdução de novas substâncias naquele ano.

Estas inovações tem sido inclusive

(*) Com a finalidade de diferenciar esta nova abordagem da tradicional, denominaremo as tecnologias que possibilitam os avanços ocorridos a partir da década de 1970 de nova biotecnologia ou de biotecnologia moderna, apesar das complementariedades existentes com relação às biotecnologias tradicionais.

relacionadas ao aparecimento de novos grupos de antibióticos, como os antibióticos anti-câncer e principalmente as cefalosporinas. Estes últimos são a 2ª geração dos antibióticos "beta-lactum" (categoria definida a partir da estrutura química), posteriores às penicilinas, possuindo um largo espectro de ação, pequena suscetibilidade ao fenômeno da resistência bacteriana e um elevado potencial de modificações moleculares subsequentes por sínteses químicas e, portanto, de inovações secundárias. Atualmente, já foram desenvolvidas três gerações de cefalosporinas pelos métodos clássicos, o que reflete seu dinamismo.

É importante frisar que, sendo a indústria farmacêutica um oligopólio diferenciado que apresenta grande diversidade em termos das áreas tecnológicas e de mercado em que as distintas empresas atuam, a capacitação em biotecnologia tende a estar assimetricamente concentrada em grupos particulares de empresas, que apresentam, deste modo, maior potencialidade de gerar inovações na área e de absorver tecnologicamente os recentes avanços que estão ocorrendo em âmbito científico. Os principais grupos de produtos nos quais esta capacitação está concentrada são: biofármacos (antibióticos, vitaminas, aminoácidos, hormônios, proteínas diversas, etc.), imunobiológicos (soros e vacinas), reagentes para diagnóstico e hemoderivados. Os Quadros e Tabelas apresentados a seguir fornecem alguns exemplos de empresas atuantes nestes diversos grupos - e quando disponíveis apresentam informações sobre os segmentos de mercado em que atuam - que apresentam maior propensão a investir em biotecnologia, em decorrência das vantagens cumulativas que já possuem na área. Note-se que, ao lado das grandes empresas farmacêuticas, em algumas classes verifica-se a presença de empresas de menor porte, especializadas em áreas tecnológicas ou de mercado particulares, refletindo as especificidades inerentes a cada segmento. Não obstante, como veremos adiante, o dinamismo biotecnológico empresarial de longo prazo está as

QUADRO 7

EMPRESAS LÍDERES FARMACÊUTICAS PRODUTORAS DAS PRINCIPAIS
CLASSES DE BIOFÁRMACOS (PRINCÍPIOS ATIVOS): ANTIBIÓTICOS E VITAMINAS (1)
EUA, EUROPA OCIDENTAL E JAPÃO - 1986

<u>ANTIBIÓTICOS</u>			
<u>Americanas</u>	Abbott	Merck	Total de Empresas nos EUA: 17
	Cyanamid	Pfizer	
	Beecham	SmithKleine	
	Bristol-Myers	Squibb-Novo	
	Eli Lilly	Upjohn	
<u>Européias</u>	Novo Industri	Sanofi	Total de Empresas na Europa: 49
	Rhône-Poulenc	Bayer	
	Roussel Uclaf	Hoechst	
<u>Japonesas</u>	Takeda		Total de Empresas no Japão: 20
<u>VITAMINAS (2)</u>			
<u>Americanas</u>	Abbott		Total de Empresas nos EUA: 12
	Merck		
	Pfizer		
<u>Européias</u>	Rhône-Poulenc	Sandoz	Total de Empresas na Europa: 35
	Bayer	Hoffman Laroche	
	Hoechst	Pfizer	
<u>Japonesas</u>	Takeda		Total de Empresas no Japão: 11

(1) A classificação das empresas por região de origem refere-se à sede de suas matrizes. Muitas vezes as plantas de produção de biofármacos podem estar localizadas em outros países ou regiões.

(2) Uma proporção significativa de vitaminas não são produzidas com recurso e processos biotecnológicos.

FONTE: Empresas selecionadas a partir do levantamento efetuado por SRI, 1988.

TABELA 8

MERCADO MUNDIAL DE FÁRMACOS E PARTICIPAÇÃO DOS PRINCIPAIS
GRUPOS DE BIOFÁRMACOS (ANTIBIÓTICOS E VITAMINAS)
EUA, EUROPA ORIENTAL E JAPÃO - 1986

	(US\$ Bilhões)					
	EUA	EUR.OC.	JAPÃO	TOTAL	%	POSIÇÃO ⁽¹⁾
Antibióticos	1,32	1,49	0,85	3,66	31	1º
Vitaminas	0,42	0,41	0,21	1,04	9	3º
Total	4,30	4,00	3,60	11,91	100	

(1) Refere-se à posição no "ranking" das classes terapêuticas de fármacos (princípios ativos)

FONTE: Dados apresentados por SRI (1988).

QUADRO 8

MAIORES PRODUTORES MUNDIAIS DE INSULINA
PARTICIPAÇÃO NAS VENDAS (EUA E EUR.OCIDENTAL) %

EMPRESAS	PARTICIPAÇÃO %	OBSERVAÇÕES
Eli Lilly (EUA) (1)	44	- Através de um acordo com a Genentech (NBFs) a Lilly foi a primeira empresa a comercializar uma insulina produzida por engenharia genética
Novo Industri (Dinamarca) (2)	33	
Participação Conjunta	77	- Mercado estimado nos EUA e na Eur.Oc.: US\$ 630 milhões (1)

FONTE: (1) OTA, 1984. As informações referem-se ao mercado de insulina formulada.

(2) Publicação da Novo Industri, 1984.

QUADRO 9
MAIORES PRODUTORES DE IMUNOBIOLOGICOS
 (EXEMPLOS)

PRODUTOR (*)	OBSERVAÇÕES
Instituto Merrioux (Grupo Rhône-Poulenc, FR) (IM)	O Merrioux é tido como o maior produtor mundial de imunobiológicos. Atualmente detém 51% do Pasteur Vaccin, estando na fronteira dos avanços em biotecnologia.
Cannaught (Canadá)	Constitui-se numa empresa Estatal Canadense, especializada na área biológica. Gasta por volta de 17% de seu faturamento em atividade de P&D, particularmente nas áreas de engenharia genética, cultura de tecidos e imunologia. O IM detém aproximadamente 30% de seu capital.
Smithkline (EUA-Bélgica)	É a empresa líder na produção de vacinas no mercado americano e já lançou comercialmente a vacina contra hepatite B por engenharia genética.
Merck and Co (EUA)	É a empresa líder do mercado farmacêutico americano e foi a primeira a desenvolver a vacina contra hepatite B com a aplicação da engenharia genética em leveduras.
Takeda (Japão)	É a única empresa farmacêutica japonesa entre as 25 maiores do mundo e possui uma linha bastantes diversificada de produtos biológicos.

(*) Uma parte significativa da produção (e desenvolvimento) de imunobiológicos é proveniente de Institutos de Pesquisa públicos ou privados. No Japão, por exemplo, podemos citar os Institutos Karetzu Ken, Kitasato e Biken (ligado à Universidade de Osaka), entre outros, que em conjunto com a Takeda lideram o mercado local de imunobiológicos.

FONTE: Publicações diversas das instituições e informações de especialistas na área.

QUADRO 10
EMPRESAS PRODUTORAS OU QUE DESENVOLVEM
REAGENTES PARA DIAGNÓSTICO DA AIDS-EUA

Abbott	HillCrest Biologicals
Aims	Hoffmann La Roche
Biotech	Integrated Diagnostics
Bio-Rad Laboratories	Johnson & Johnson
Biotech Research Labs	Litton Bionetics
Burroughs Wellcome	Murex
Cambridge Bioscience	Molecular Biosystems
Cellular Products	Olympus Corp.
Centocor	Oncor
Cetus	Organon Teknika
Chiron	Ortho Diagnostics
Cooper Biomedical	Pandex
Cytotech	Pharmacia
Dade/Clinical Assays	Repligen
Dupont	Syntex
Electro-Nucleonics	Syva
Enzo-Biochem	United Biomedical
Epitope	Outras Empresas Estrangeiras
Genetic Systems	

FONTE: Biomedical Business International, 1988.

TABELA 9
MERCADO DE REAGENTES PARA DIAGNÓSTICO UTILIZADOS EM BANCOS
DE SANGUE - EUA - 1984-1990

REAGENTES	(US\$ Milhões)		
	1984	1986	1990
Hepatite	70.0	75.3	168.1
Grupos Sanguíneos	22.3	23.5	25.9
Sorologia	6.1	6.4	6.9
Rh (anti-D)	18.0	18.7	19.9
AIDS	-	60.0	60.0
Outros	38.4	39.9	43.2
TOTAL	154.8	223.8	324.0

FONTE: Biomedical Business International, 1988.

QUADRO 11
 MAIORES PRODUTORES (COMERCIAIS) DE HEMODERIVADOS

Empresa	Maior Planta	Outras Plantas	Capacidade de Fracionamento (*)	Principal Acionista
CUTTER	USA	Germany (FRG)	1.400.000	BAYER (FRG)
ALPHA TERAPEUTICS	USA	-	1.200.000	GREEN CROSS (JPN)
HYLAND	USA	México	1.200.000	BAXTER (USA)
IMMUNO	AUSTRIA	USA	850.000	-
ARMOUR	USA	-	1.000.000	REVLON (USA)
BEHRING-WERKE	GERMANY	Brasil	750.000	HOECHST (FRG)
MERRIEUX	FRANCE	-	600.000	RHÔNE-POULENC (FR)
GREATER NEW YORK BLOOD PROGRAM	USA	-	300.000	-
KABI VITRUM	SWEDEN	-	250.000	-
BIOTEST	GERMANY (FRG)	USA	200.000	-

(*) Litros de plasma por ano.

FONTE: American Association of Blood Banks; Biomedical Business International apud Biomedical International, 1988 (a informação sobre o principal acionista do Instituto Merrioux foi obtida de especialistas na área).

TABELA 10

MERCADO MUNDIAL DE HEMODERIVADOS: ALBUMINA (HUMANA) E FATORES ANTI-COAGULANTES (VIII E IX)

	(US\$ Milhões)	
	Albumina	F VIII e F IX
EUA	300	91
Outros Países	148	184
Total	448	275

FONTE: OTA, 1984.

sociado sobretudo à estratégia das empresas líderes do oligopólio farmacêutico que apresentam (ou adquirem por modalidades diversas - "take-over", associações, etc.) tradição em tecnologias de base biológica.

Alguns fatores de natureza institucional também contribuíram para o direcionamento das atividades biotecnológicas para o campo da saúde. Particularmente, tem sido importante a prioridade que diversos países desenvolvidos têm conferido à pesquisa biomédica, voltada para o combate a doenças como o câncer e, mais recentemente, a AIDS. De modo geral, a parte mais substantiva dos financiamentos governamentais à biotecnologia tem-se direcionado para as instituições e empresas com projetos em saúde, o que contribuiu fortemente para que os primeiros resultados industriais da nova biotecnologia ocorressem nos produtos profiláticos, terapêuticos e de uso diagnóstico.

Finalmente, existem fatores de ordem técnica que facilitam as aplicações em saúde relativamente a outros setores. A biotecnologia farmacêutica utiliza fundamentalmente organismos inferiores, a exemplo de vírus e organismos unicelulares, nos quais a aplicação de tecnologias como a do DNA recombinante (ou engenharia genética) é, a curto prazo, mais factível. Além disso, a base técnica da indústria farmacêutica caracteriza-se pelo emprego de plantas de escalas médias ou pequenas - em comparação com outras indústrias -, o que facilita os investimentos bem como sua renovação, posto que o custo de obsolescência antecipada do capital imobilizado é de pouco significado (vide Cassiolato & Anciães, 1984).

Vejamos a seguir de forma mais detalhada as tecnologias que estão mais proximamente vinculadas à emergência do novo paradigma biotecnológico em saúde, indicando suas potencialidades e alguns dos problemas que estão associados ao seu desenvolvimento.

2. Tecnologias Centrais da Nova Biotecnologia (*)

Tem sido consenso na literatura sobre biotecnologia que as transformações ocorridas a partir da década de 1970 estão associadas basicamente aos progressos obtidos em 3 grupos de tecnologias: a tecnologia de recombinação genética ou engenharia genética; as inovações em bioprocessamento, particularmente nas tecnologias de fermentação; e o desenvolvimento de hibridomas (células fusionadas) produtores de anticorpos monoclonais. Efetivamente, como podemos ver pela análise do Quadro 12, que apresenta os dados levantados junto a 94 empresas com atividade de P&D em biotecnologia atuantes no mercado americano, elas destinam mais da metade de seus gastos para a engenharia genética (52%), seguido das tecnologias de bioprocessamento, moderno (18%) e tradicional (13%), e do desenvolvimento de hibridomas (12%). Observe-se que, em concordância com o que já havíamos afirmado anteriormente, o campo da saúde é o que tem exercido maior atração para as estratégias empresariais de P&D em biotecnologia, respondendo por 66% dos gastos realizados naquele ano (dos quais 54% em engenharia genética, 26% em bioprocessamento e 16% em hibridomas).

Descreveremos a seguir as principais características das tecnologias centrais do novo paradigma biotecnológico, procurando indicar suas potencialidades e alguns dos problemas que se associam à sua evolução.

(*) Os leitores já familiarizados com a literatura sobre biotecnologia talvez possam passar diretamente para o tópico 4 e, que é de natureza mais interpretativa e conclusiva.

QUADRO 12

GASTO DE P&D EM BIOTECNOLOGIA POR TECNOLOGIAS E APLICAÇÕES

EUA - 1985

(US\$ Milhões)

TECNOLOGIAS APLICAÇÃO	ENGENHARIA GENÉTICA (rDNA/RNA)	HIBRIDOMA	BIOPROCESSAMENTO		OUTROS	TOTAL (%)
			"MODERNO"	"TRADICIONAL"		
Saúde (%)	246.336 (54)	74.461 (16)	76.691 (17)	39.440 (9)	19.166 (4)	459.094 (66) (100)
Agricultura Vegetal	59.812	3.764	9.031	7.036	10.369	90.012 (13)
Agricultura Animal	20.327	1.257	9.929	6.810	5.297	43.620 (6)
Energia/Meio Ambiente	ND	0	5.125	2.115	ND	8.105 (1)
Química e aditivos de alimentos	ND	ND	19.068	30.432	1.800	72.671 (10)
Outros	10.753	ND	2.700	2.837	ND	20.946 (3)
Total (%)	358.399 (52)	80.277 (12)	125.544 (18)	88.670 (13)	41.558 (6)	694.448 (100) (100)

Notas:-ND - não disponível separadamente mas incluído no total.

- Estes dados foram obtidos junto a 94 empresas envolvidas com P&D em biotecnologia. O gasto total da indústria em atividades de P&D em biotecnologia foi estimado no ano de 1985 em US\$ 1,1 bilhão.

FONTE: National Science Foundation, 1987.

2.1. Tecnologia de Recombinação Genética (Engenharia Genética)

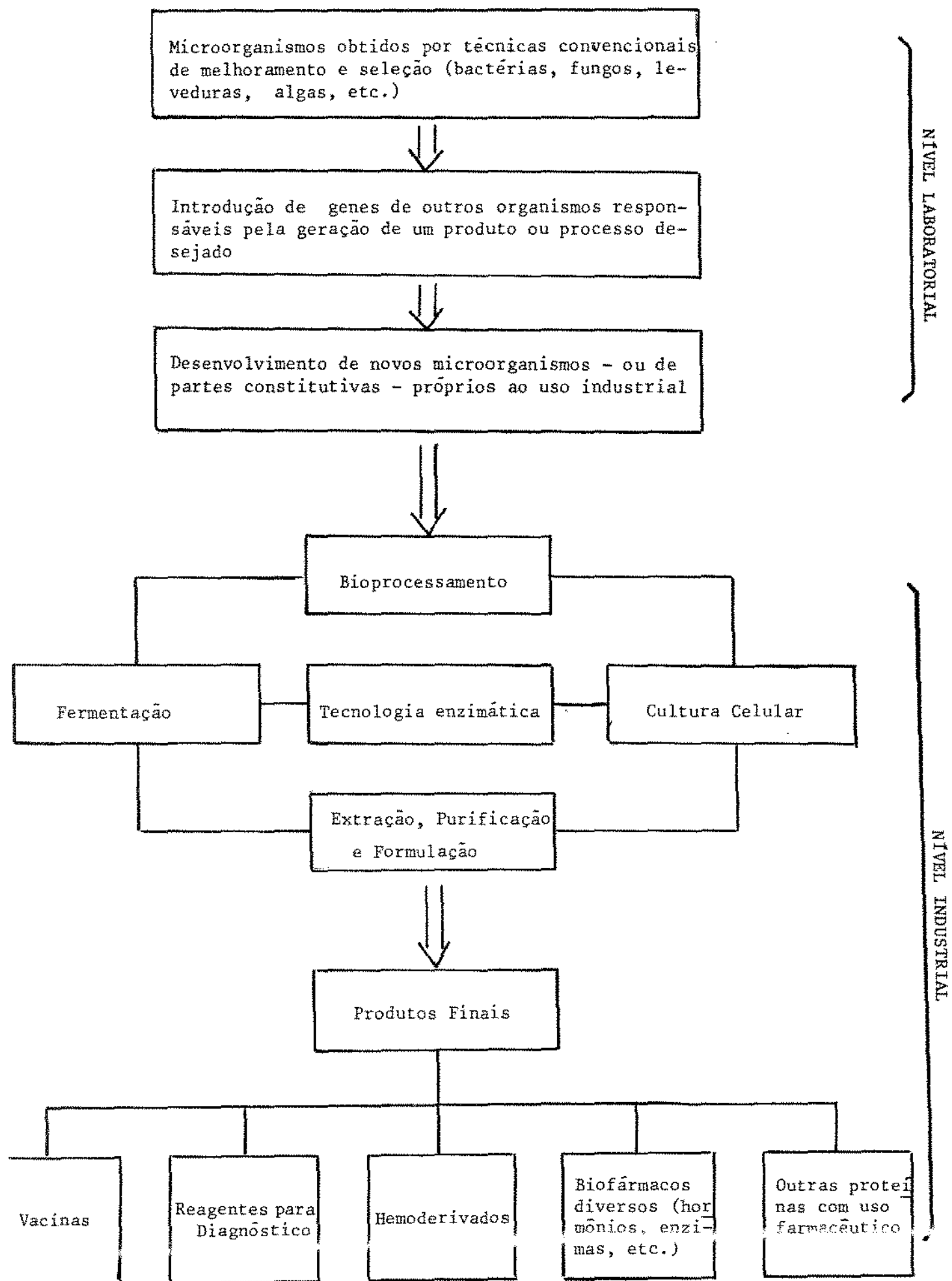
Considera-se o desenvolvimento desta tecnologia como o marco da revolução biotecnológica. Além do potencial de geração de novos produtos e processos, a tecnologia do DNA recombinante (rDNA) representou, como já mencionado, uma ruptura com os procedimentos empíricos habituais utilizados tanto nos processos de síntese química quanto naqueles biotecnológicos tradicionais. A possibilidade de recombinação genética racional "in vitro" originou uma nova fase da biotecnologia, abrindo novas perspectivas de progresso técnico através do desenvolvimento de organismos vivos adequados a uma finalidade previamente planejada. Isto levou diversos autores a estabelecer uma clara distinção entre a "nova biotecnologia" e a biotecnologia tradicional, enfatizando a nova abordagem racional de desenvolvimento de produtos biológicos que se inaugurava.

Todavia, seria errôneo considerar esta tecnologia - ou esta possível base de um novo paradigma tecnológico - como excludente vis a vis as biotecnologias tradicionais ou mesmo - o que é mais discutível - aos processos de sínteses químicas (*). Efetivamente, a engenharia genética para ser aplicada industrialmente requer a utilização complementar de diversas tecnologias mais tradicionais como: processos fermentativos, tecnologia enzimática, cultura de tecidos e microorganismos e procedimentos clássicos de genética, entre outras. A Figura 1 a seguir fornece uma idéia concisa das etapas tecnológicas envolvidas na geração e produção industrial de novas drogas com recurso à engenharia genética, evidenciando que

(*) Lembremo-nos que um dos campos mais promissores no desenvolvimento de novos antibióticos é o de formação de alterações nas moléculas primárias geradas por fermentação através de procedimentos de sínteses químicas dando origem a antibióticos semi-sintéticos. Mais adiante veremos que a nova biotecnologia pode ser uma importante ferramenta para o desenvolvimento de drogas por síntese química.

FIGURA 1

UTILIZAÇÃO DA ENGENHARIA GENÉTICA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



NOTE: Baseado na Figura apresentada pelo Instituto de Economia da UNICAMP (1986, p:33).

seu impacto ocorre ao nível laboratorial - obtenção de novos microorganismos - após o qual utiliza procedimentos industriais comuns aos utilizados em biotecnologias tradicionais.

A origem desta tecnologia foi possível graças ao aprofundamento do conhecimento científico, proveniente das universidades, no campo da biologia e genética molecular. O passo mais marcante foi dado quando Crick e Watson descobriram a estrutura de dupla hélice do DNA em 1953, permitindo ulteriores avanços no conhecimento de sua estrutura molecular. A molécula de DNA, que contém o código genético dos seres vivos, é composta por quatro bases nitrogenadas: adenina, citosina, guanina e timina. A forma de combinação e estruturação destas bases determinam uma informação genética particular direcionada à síntese de uma proteína específica. Como o código genético de todos os organismos vivos é composto por este mesmo tipo de estrutura (ou base) - caracterizando uma linguagem universal comum a todos seres vivos -, existe a possibilidade de combinação de informações genéticas de diferentes seres vivos e, portanto, de aproveitamento racional das características de organismos distintos para a produção de proteínas ou de metabólitos adequados a uma finalidade programada. Um dos campos mais relevantes de pesquisa científica inaugurados a partir destes conhecimentos liga-se ao estabelecimento de correlações entre o código genético e a estrutura molecular das proteínas cuja produção é por ele comandada. Decifrar a estrutura dos ácidos nucleicos e das proteínas - constituídas também por um limitado número de aminoácidos -, relacionando-as, tornou-se um dos objetivos primordiais da evolução normal da biologia molecular (*).

A partir destes avanços no conhecimento científico,

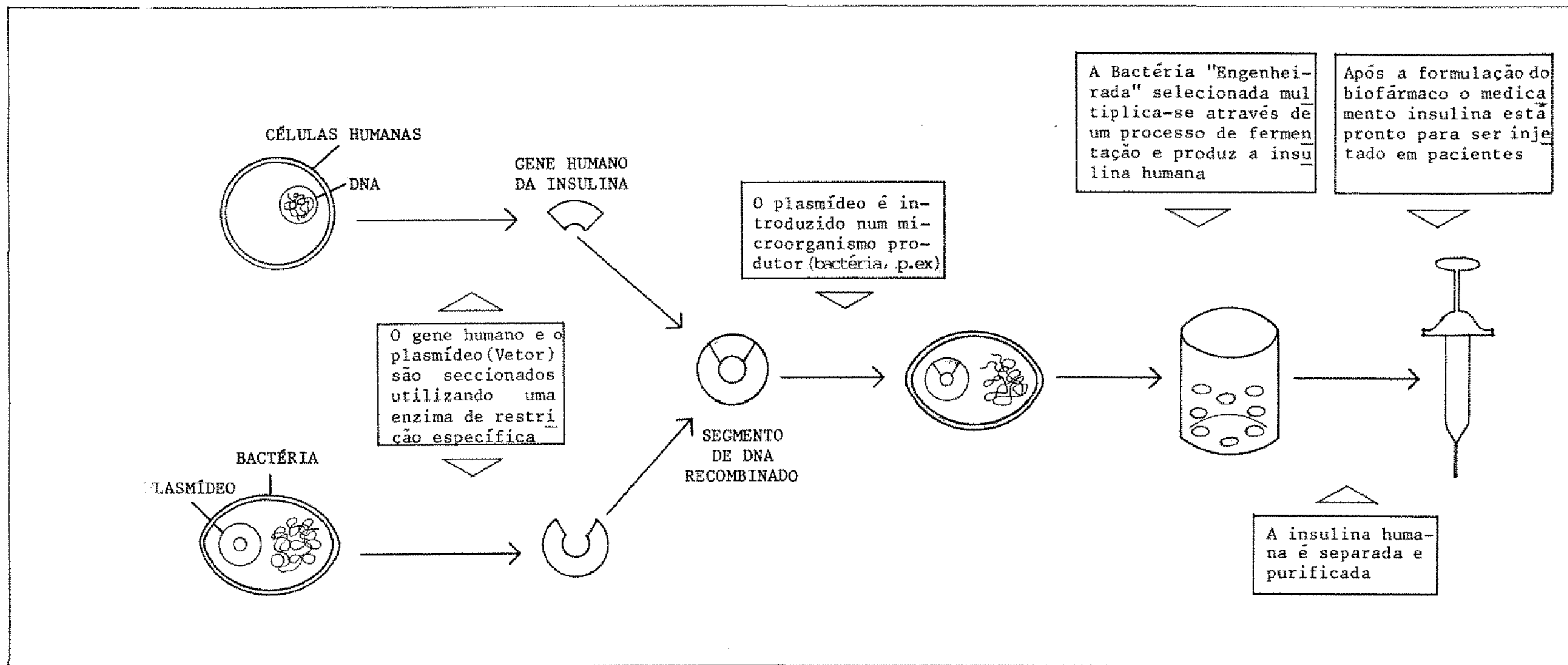
(*) Recentemente foi aprovado pelo governo americano o ambicioso projeto Genoma cujo objetivo é decifrar todo o código genético humano até o final do século, o que certamente abrirá amplas possibilidades tecnológicas.

Cohen e Boyer desenvolveram em 1973 a tecnologia da recombinação genética, fruto dos trabalhos que vinham desenvolvendo na Universidade de Stanford nos Estados Unidos. Em linhas gerais, esta tecnologia consiste em promover "in vitro" a transferência de uma informação genética (gene) presente em um ser vivo para um outro, geralmente um microorganismo (bactérias e fungos principalmente), que é capaz de utilizar esta informação produtivamente (particularmente em processos de fermentação) dando origem a um produto industrial por ela codificado. Para tanto, secciona-se um segmento de DNA que contenha a informação desejada de uma espécie (por exemplo o gene humano que regula a produção de insulina), utilizando-se uma enzima de restrição (endonuclease). Em seguida, introduz-se este segmento num vetor de DNA - mais comumente um plasmídeo (segmento de DNA extra-cromossômico) - que serve como veículo para posterior introdução do gene desejado num microorganismo. Com isto, consegue-se a reprodução do segmento de DNA (produção de clones) através da própria reprodução do microorganismo. Este novo microorganismo estará apto então para expressar a informação incorporada em sua estrutura genética produzindo a proteína pretendida por tecnologias de bioprocessamento (*).

Em suma, como podemos ver na Figura 2, a engenharia genética consiste na extração de genes do DNA de um organismo vivo, na posterior preparação de um vetor recombinado e, finalmente, na sua reprodução (clonagem) e expressão em microorganismos para produção de proteínas por processos de fermentação em escala. Note-se que a proteína-alvo pode ser um produto final comercial fruto do metabolismo primário ou secundário microbiano - como a insulina - ou uma enzima que atua como um catalizador biológico que transforma matérias-primas ou bens intermediários em produtos finais.

(*) Sobre esta tecnologia vide, dentre os outros textos citados na bibliografia, OTA (1984) e Sasson(1984).

TECNOLOGIA DE ENGENHARIA GENÉTICA NA PRODUÇÃO DE INSULINA HUMANA



FONTE: Adaptado de The Economist, 1988.

Algumas das principais variáveis para o desenvolvimento da engenharia genética na área farmacêutica são: disponibilidade de uma gama ampliada e específica de enzimas de restrição; capacidade de síntese de fragmentos de DNA utilizados como "probes" na identificação do gene buscado; desenvolvimento de vetores adequados; conhecimentos mais aprofundados sobre os microorganismos nos quais os genes são introduzidos, clonados e expressados; mapeamento de uma gama ampla de proteínas e ácidos nucleicos identificando suas estruturas moleculares; domínio de processos "clássicos" de cultura celular, "screening" de cepas, fermentação, extração e purificação, dentre outros; compreensão mais aprofundadas dos processos bioquímicos complexos comandados por múltiplos genes (p.ex. de antibióticos) e, finalmente, disponibilidade de equipamentos de alta sofisticação.

A evolução da trajetória biotecnológica depende em parte da capacidade de melhoria na "performance" destas variáveis. Estes seriam alguns dos "problemas" mais imediatos gerados pelo próprio paradigma tecnológico e que poderiam definir estratégias relacionadas de P&D e a conformação de trajetórias tecnológicas. Um outro tipo mais geral de "problema" da engenharia genética refere-se ao seu efetivo potencial de inovações em comparação com as demais tecnologias, em termos de sua capacidade de geração de novos produtos, mesmo que sejam superados os problemas técnicos mais imediatos. Tem-se questionado, por exemplo, a amplitude do impacto das proteínas geradas por DNA na área farmacêutica: a gama de fármacos protéicos seria limitada e sua utilização envolveria uma elevada toxicidade e efeitos colaterais intensos, além do problema da limitação de sua administração pela via oral em função da ação das enzimas estomacais. Os biofármacos não-protéicos, por sua vez, têm seu potencial restrito a classes particulares de produtos (p.ex., antibióticos e vitaminas) nas quais a aplicação de tecnologias de recombinação genética é bem mais difícil de ser efetuada a curto prazo.

A capacidade técnica e econômica de superação deste conjunto de questões é que determinará a força da engenharia genética enquanto base de um paradigma biotecnológico alternativo em saúde.

Os principais grupos de produtos nos quais já se apresentam possibilidades efetivas ou potenciais de produção por engenharia genética são proteínas humanas anteriormente não produzidas ou obtidas por processos bioquímicos extrativos (hormônios, hemoderivados, componentes do sistema imunológico e enzimas, dentre outros) ou produtos já produzidos por bioprocessos tradicionais, particularmente vacinas, nos quais apresenta-se a possibilidade de produção de materiais protéicos (antígenos) que provocam resposta imunológica sem necessidade de utilização de microorganismos mortos ou inativados, prescindido-se de contato com material patogênico (a exemplo do plasma humano contaminado para coleta do vírus da hepatite B na produção da vacina tradicional). O Quadro 13 indica alguns dos principais produtos desenvolvidos ou em desenvolvimento com recurso à engenharia genética. Além destes grupos, já existe produção de reagentes para diagnóstico de doenças infecciosas com tecnologias baseadas em biologia molecular, seja por engenharia genética-quando da obtenção por fermentação de antígenos ou anticorpos de microorganismos patogênicos para verificação em laboratório da existência de reação imunológica quando em contato com tecidos humanos, seja pela utilização direta do DNA do agente infeccioso (sondas genéticas) para analisar se reage com moléculas de DNA presentes em amostras de tecidos humanos (hibridização de DNA), indicando estar ou não infectado pelo mesmo agente.

De um ponto de vista mais geral, pode-se distinguir basicamente dois grupos de produtos biotecnológicos segundo o potencial de aplicabilidade da nova biotecnologia, em particular da engenharia genética. De um lado, encontram-se aqueles cujo processo bios-

PRODUTOS FARMACÊUTICOS DESENVOLVIDOS OU EM DESENVOLVIMENTO POR ENGENHARIA GENÉTICA

HORMÔNIOS	HEMODERIVADOS	ENZIMAS	INTERFERONS	LINFOQUINAS E OUTROS FATORES DE REGULAÇÃO	VACINAS
<ul style="list-style-type: none"> . Insulina, próinsulina, preproinsulina . Hormônio de crescimento . Somatostatina A.C. . Hormônios Gonadotrópicos . Calcitonina . Paratormônio . Eritropoietina . Relaxina . Fatores de crescimento análogos à insulina . Cardionatina 	<ul style="list-style-type: none"> Albumina Humana Fator VIII Fator IX Imunoglobulinas Inibidor alfa-protease 	<ul style="list-style-type: none"> . Uroquinase, prouroquinase . Ativador do plasminogênio tissular (TPA) . Hialuronidase . Super-óxido dismutase 	<ul style="list-style-type: none"> Alfa-Interferons Beta-Interferons Interferons Imunes 	<ul style="list-style-type: none"> . Interleucina 1, Interleucina 2 . Fator do Timo . Fator de necrose de tumores (TNF) . Fator anti-cancerígeno . Fator estimulante de colônias (CSF) . Linfotoxina . Fator de crescimento da Epiderme . Fator de crescimento derivado de plaquetas . Lipodomulina 	<ul style="list-style-type: none"> . Hepatites A . Hepatites B . Hepatites, não A, não B . Herpes simples I e II . Gripe . Poliomielite . Raiva . AIDS (HTLV-III) . Malária

FONTE: Ernst Truscheit - The impact of biotechnology on the pharmaceutical industry. In: CEPS/EEC - Industrial biotechnology in Europe, 1985 (agregação de diferentes informações apresentadas no texto).

sintético associa-se a um único gene e cujo princípio ativo é fruto do metabolismo primário do microorganismo produtor (são biofármacos de alto peso molecular). As aplicações de técnicas de manipulação e clonagem genética possuem um alto potencial neste grupo em função da maior simplicidade dos processos biossintéticos envolvidos. Alguns destes produtos já são inclusive obtidos em escala comercial, como: insulina, interferon, hormônio do crescimento humano, vacina contra hepatite B, TPA, entre outros.

De outro lado, encontram-se os produtos (como os antibióticos) que são fruto do metabolismo secundário e cujo processo biossintético envolve diversos genes e enzimas associadas que catalizam uma série de reações em cadeia (são biofármacos de baixo peso molecular). A aplicação da engenharia genética é, neste caso, bastante mais complexa e, portanto, de perspectiva de longo prazo e elevado grau de risco e incerteza (*).

Finalmente, a tecnologia de recombinação genética pode ser utilizada como um meio - e aqui residiria, segundo algumas concepções (vide The Economist, 1987) seu maior impacto na geração de novas drogas - de propiciar o desenvolvimento de drogas por síntese química através do maior conhecimento das proteínas humanas que possibilita. Por engenharia genética pode-se obter por fermentação, em quantidade significativa, as diversas proteínas humanas (número estimado em 50.000), a partir da identificação dos genes responsáveis pela sua síntese no homem, de modo que pode-se conhecer suas estruturas moleculares (por meio de técnicas como Cristalografia de Raio X) e, a partir deste conhecimento, desenhar drogas sintéticas com ajuda de computadores, que interagem sobre células receptoras

(*) A distinção dos produtos biotecnológicos em dois grupos segundo o grau de complexidade dos processos biossintéticos envolvidos foi sugerida por Carlos Mendicis Morei, Vice-Presidente de Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz.

estimulando a resposta fisiológica natural (agonistas) ou bloqueando-a (antagonistas). Um primeiro grupo de produtos desenvolvidos ou em desenvolvimento por estas técnicas são fármacos inibidores de enzimas (que, por exemplo, comandam a síntese do colesterol) e drogas para células receptoras do cérebro que possuem efeito tranquilizante, anti-depressivo, analgésico, etc. The Economist (1987) cita as seguintes firmas que estão investindo nesta abordagem de desenvolvimento racional de drogas por síntese utilizando biotecnologia nas atividades de P&D: Merck, Squibb, Upjohn, Novo e Sankyo. Mais uma vez, fica demonstrado que não podemos situar o novo paradigma biotecnológico de forma excludente com relação ao paradigma de síntese química. As complementariedades existentes, ao contrário, poderiam levar a uma proximidade cada vez maior, permitindo até levantar uma hipótese, a ser analisada no futuro, de uma possível fusão dos dois paradigmas, correspondente, no campo científico, à crescente proximidade que se está estabelecendo entre a química e a biologia (*) (**).

2.2. Técnicas de Fermentação

A aplicação da engenharia genética em bases industriais tem como fator crítico o domínio empresarial das tecnologias de fermentação. Um microorganismo manipulado geneticamente seria uma mera curiosidade acadêmica caso não fosse possível cultivá-lo apropriadamente em fermentadores de grande escala. As principais apli-

(*) Sobre as possibilidades de desenho de drogas com tecnologias de receptores vi de Johnson, R.S. (1986) e The Economist (1987).

(**) Goldstein (1987) ressalta a biologia molecular estrutural, particularmente as disciplinas de Cristalografia de Raio-X (XRC) e de Ressonância Nuclear Magnética (NMR), como a área mais estratégica para o desenvolvimento racional de novas drogas, na medida em que, ao propiciar o conhecimento da estrutura tri-dimensional das proteínas relacionando-a às suas funções, permite compreender a interação existente entre as células e as drogas. Segundo esta aceção, o impacto mais substantivo da engenharia genética estaria associado ao fornecimento adequado do material protéico específico para ser estruturalmente determinado, permitindo a geração planejada de novas drogas por diferentes paradigmas. As empresas farmacêuticas multinacionais já estariam inclusive apoiando (e se apropriando) pesadamente estas pesquisas.

cações da tecnologia de recombinação genética ocorrem via manipulação do genoma bacteriano para posterior fermentação e produção industrial do produto alvejado. Além disso, a tecnologia de fermentação em si mesma tem passado por diversos avanços tecnológicos, havendo uma crescente automação dos processos e dos controles requeridos, fruto da absorção das inovações do campo microeletrônico e do desenvolvimento de processos contínuos de fermentação em contraposição aos tradicionais processos em bateladas.

Os processos fermentativos, a despeito de requererem condições brandas de reação (pH, temperatura e pressão), envolvem uma série de variáveis críticas correlacionadas cuja adequação é essencial para o bom desempenho do processo em seu conjunto. Qualquer variável crítica que não esteja bem dimensionada pode comprometer o rendimento ou a qualidade dos produtos finais, que podem ser células ou seus componentes, metabólitos primários ou secundários ou o próprio substrato. Isto é decorrência, em grande medida, do emprego de organismos vivos, ou de suas partes constitutivas, como agentes diretamente envolvidos na transformação de bens intermediários ou como biocatalizadores, pois estes organismos possuem uma alta sensibilidade em relação às variáveis envolvidas nas reações. Na área farmacêutica, o processo adquire uma complexidade ainda maior determinada pela natureza dos produtos finais, cujo metabolismo muitas vezes requer um número significativo de reações biossintéticas, sendo mais complexo, e pela maior rigidez vinculada à qualidade, pureza e eficácia da produção. Há uma reduzida margem de tolerância com relação a possibilidade de contaminação, implicando uma importância (e complexidade) acentuada das técnicas de extração e purificação.

Algumas destas variáveis críticas podem ser citadas: meio de cultura adequado ao microorganismo utilizado, eficiência das cepas produtoras, qualidade e adequação dos materiais empregados nos equipamentos utilizados, instrumentos de controle das condições de reação, técnicas de esterilização e filtração e procedimen-

tos eficazes de extração e de purificação do produto desejado. A Figura 3 apresenta as etapas envolvidas num processo fermentativo clássico, fornecendo uma idéia geral das tecnologias críticas que precisam ser associadas adequadamente.

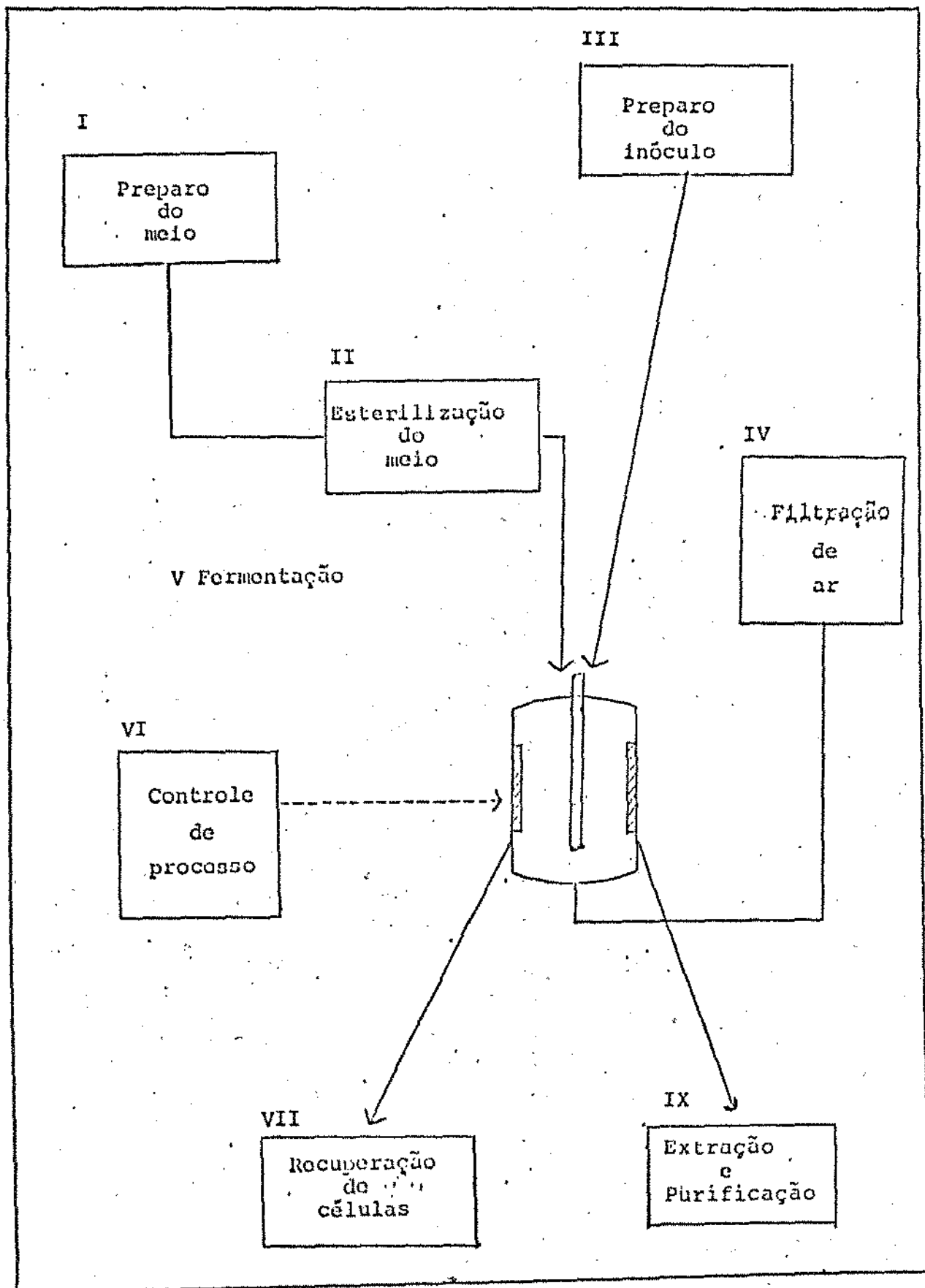
Enfatizando as condições críticas das reações, notadamente na passagem da etapa laboratorial para a industrial, Madeira & Figueiredo (1985) afirmam que:

"As substâncias envolvidas são, em geral, altamente complexas, sensíveis ao calor e às súbitas mudanças de temperatura, sensíveis até mesmo ao choque mecânico ou à agitação intensa. A substância desejada se encontra, geralmente, em baixas concentrações no meio em que foi produzida e, não raro, no interior das células dos organismos que a produziram. A par disso, ocorre a necessidade imperiosa de evitar contaminações, o que, em virtude da riqueza em nutrientes do meio de cultura empregado, está longe de ser uma tarefa banal. Assim sendo, a necessidade de controle rígido de temperatura, de pH, de teor de oxigênio dissolvido, de assepsia, etc., implica na utilização de instrumentação sofisticada e com faixa estreita de trabalho, além de equipamentos complexos construídos muitas vezes com materiais especiais e que necessitam de 'designs' específicos capazes de promover a correta operação do sistema e com acabamentos de superfície, soldas, etc. absolutamente perfeitos para evitar acúmulo de contaminantes, pontos de corrosão, etc."

Deve-se enfatizar que, a despeito desta multiplicidade de variáveis envolvidas, a obtenção de uma cepa eficiente constitui-se o principal fator competitivo dos segmentos farmacêuticos de base fermentativa. As técnicas tradicionais de seleção e mutação aliadas às recentes técnicas de fusão celular e recombinação genética, são largamente aplicadas com a finalidade de pesquisa e desenvolvimento de novas cepas mais eficientes ou que levem à geração de novas substâncias ativas, para posterior adequação dos bioprocessos às suas especificidades.

FIGURA 3

DIAGRAMA DE UM PROCESSO FERMENTATIVO AERÓBIO GENÉRICO



FONTE: FTI, 1980 (a etapa IX foi incluída na Figura original),
apud Gadelha, 1986.

Quanto às tecnologias de bioprocessamento propriamente ditas, está ocorrendo um conjunto bastante acentuado de inovações e aperfeiçoamentos. O desenvolvimento de processos de fermentação contínua em oposição ao em bateladas (ou em lotes) é citado como o de impacto mais radical, não obstante as perspectivas de aplicação na área da saúde serem de mais longo prazo, em decorrência de fatores técnicos e da menor importância que as economias de escala desempenham na área. A fermentação contínua insere-se num contexto mais global do direcionamento tecnológico no capitalismo - que caracterizariam trajetórias tecnológicas gerais -, que orienta-se para a redução dos tempos mortos no processo de trabalho aliada à crescente automação e independência da intervenção direta da força de trabalho. Efetivamente, a despeito da necessidade de superação de uma série de problemas tecnológicos, os processos contínuos levam a um significativo potencial de aumento na produtividade da fermentação propriamente dita e apresentam outras vantagens, como menor possibilidade de contaminação e maior índice de recuperação dos produtos. Com relação a este último ponto, a técnica de imobilização de enzimas ou mesmo do microorganismo em um suporte sólido representa uma grande economia e facilidade de reaproveitamento destes agentes biológicos. Está ainda ocorrendo, tanto nos processos contínuos como nos em bateladas, uma frente de inovações voltadas para o controle automatizado das variáveis envolvidas nos processos. A bioindústria nesta área é uma "consumidora" do progresso técnico gerado na microeletrônica, incorporando crescentemente os recursos de informática e dos circuitos integrados nos processos produtivos no sentido de permitir um melhor monitoramento e controle das reações biológicas.

Concluindo, podemos dizer que as inovações que estão ocorrendo no bioprocessamento obedecem a uma lógica própria voltada para o aumento dos rendimentos dos processos - que se vincula tan

to aos processos clássicos de obtenção de microorganismos quanto às novas possibilidades oferecidas pela engenharia genética. O que é importante frisar, sobretudo pensando nas indústrias de países não capacitados em tecnologias de bioprocessamento farmacêutico, é que a engenharia genética só adquire significado industrial quando associada a tecnologias de fermentação, que, por sua vez, estão passando por uma fase de inovações relacionada à revolução microeletrônica. Alguns campos de P&D específicos ao bioprocessamento podem ser citados, a saber: melhoria dos procedimentos de purificação, separação e recuperação de produtos; automação dos processos e controles relacionados; fermentação contínua e imobilização de células e enzimas; desenvolvimento de microorganismos e bio-catalizadores mais eficientes e estáveis; e desenvolvimento de equipamentos (reatores principalmente) através da geração de novos desenhos e da utilização de novos materiais (*).

2.3. Hibridomas Secretores de Anticorpos Monoclonais

A tecnologia de produção de anticorpos monoclonais é uma das novas biotecnologias que deve causar impacto expressivo na terapêutica, apesar de sua abrangência em termos da reestruturação do paradigma farmacêutico ser bem mais restrita do que a associada à engenharia genética. Não se poderia pensar nesta tecnologia enquanto um núcleo central de geração de progresso técnico em biotecnologia. Na realidade, constitui-se uma tecnologia de fronteira que se articulará de forma complementar ao paradigma biotecnológico transformado pela engenharia genética, utilizado inclusive o potencial desta última para a ampliação da abrangência de sua aplicabilidade.

A produção de anticorpos monoclonais foi fruto de um

(*) Sobre as diversas aplicações das tecnologias de fermentação vide a coletânea organizada por Borzani (1975).

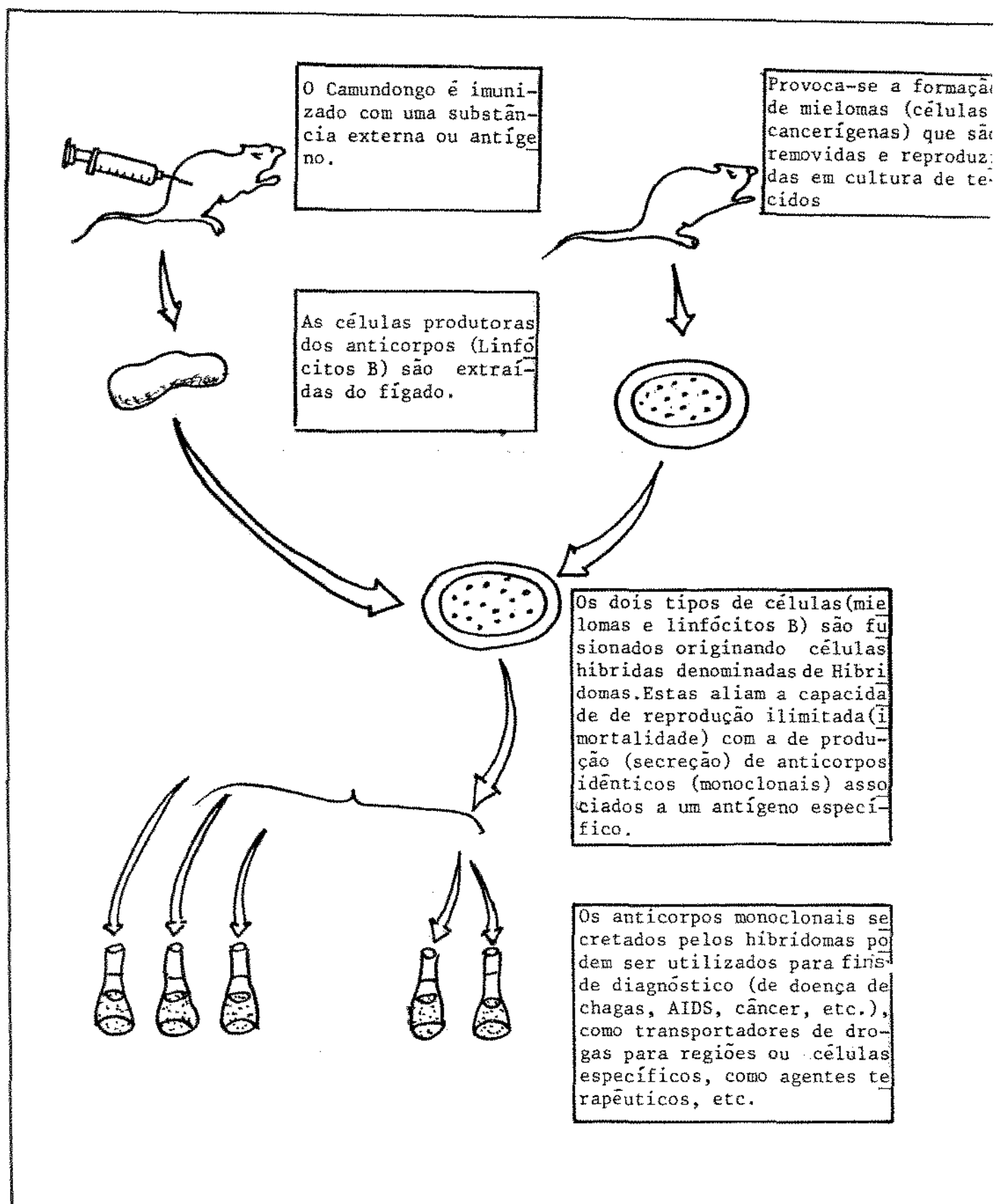
conjunto de progressos no conhecimento científico - no âmbito da academia - ao longo de aproximadamente duas décadas no campo da fusão e cultivo celular, da biossíntese de anticorpos e da imunologia em geral (Sasson, A., 1984). A técnica foi efetivamente desenvolvida em 1975 por Milstein e Köler na universidade de Cambridge, Inglaterra, no departamento de Biologia Molecular.

A problemática das tecnologias tradicionais de obtenção de anticorpos pela inoculação de antígenos em animais, que levou à busca de inovações, liga-se, de um lado, à indesejável presença de uma mistura de anticorpos inespecíficos (anticorpos policlonais) nos soros imunes obtidos e, de outro lado, à impossibilidade de cultivo de anticorpos específicos em cultura de tecidos independentemente do uso de animais. Assim sendo, qualquer processo que necessitasse de anticorpos - técnicas de diagnóstico, por exemplo - teria de conviver com uma certa inespecificidade, possuindo, portanto, um grau mais restrito de aplicação, e com limitações na oferta e outros problemas relacionados ao uso de material biológico não renovável em laboratório.

A técnica consiste na fusão de uma célula secretora de anticorpos - linfócitos B - de um animal (geralmente um camundongo), imunizado contra um antígeno particular, com células de mieloma - tumores cancerígenos - de um animal de mesma espécie, que possuem uma capacidade ilimitada de reprodução. A partir da cultura destas novas células fusionadas, selecionam-se aquelas produtoras de anticorpos específicos contra o antígeno anteriormente utilizado, gerando então células híbridas ou hibridomas. Atinge-se assim o objetivo de produção de anticorpos monoclonais específicos em grande escala, aliando-se a imortalidade celular com a especificidade do anticorpo produzido, através da reprodução dos hibridomas em cultura de tecidos (vide Figura 4). Mais recentemente, em 1980, Croce e outros, do Instituto de Anatomia e Biologia de Filadélfia, desenvolveram um hibridoma a partir de células humanas (linfócitos B e mielo

FIGURA 4

PREPARAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS



FONTE: OTA, 1984 (a explicação do processo foi transformada no sentido de sua simplificação).

mas), contribuindo para sua aplicação no homem ("in vivo"), na medida em que reduz significativamente a possibilidade de ocorrência de rejeição.

As principais aplicações terapêuticas de anticorpos monoclonais são: a) diagnóstico de alta especificidade de tipo sanguíneo, de doenças infecciosas e parasitárias, alergias, câncer, hormônios, substâncias químicas, etc.; b) tipagem de células de acordo com a presença de determinados antígenos em sua membrana; c) terapia do câncer e outras doenças através da administração de anticorpos específicos a um tipo particular da patologia em associações com drogas para que sejam transportadas exclusivamente para as células enfermas, sem afetar as demais células e tecidos saudáveis; d) identificação e purificação de moléculas, particularmente de proteínas com uso farmacêutico; e e) aplicações diversas no campo da pesquisa e desenvolvimento de produtos terapêuticos, profiláticos e de uso diagnóstico (Sasson, 1984; OTA, 1984).

De acordo com OTA (1984) os principais problemas associados à tecnologia de anticorpos monoclonais são: obtenção de anticorpos contra antígenos que causam uma resposta imune fraca; pequena sensibilidade para identificação de antígenos um pouco diferenciados associados a uma mesma doença—em decorrência da elevada especificidade do anticorpo—; pequeno grau de fusão e de estabilidade dos hibridomas; alta sensibilidade dos anticorpos às condições das reações (pH, pressão, etc.); e limitação do desenvolvimento de hibridomas a algumas espécies muito particulares de seres vivos. Grosso modo, estes seriam alguns dos problemas internos ao desenvolvimento da tecnologia e que poderiam fazer parte de um "programa de pesquisa" direcionado.

3 - Estratégias Públicas e Empresariais para as Inovações em Biotecnologia/Saúde

Tomando por base as considerações efetuadas nos dois tópicos anteriores podemos entender os condicionantes econômicos e institucionais que explicam o interesse despertado pelas inovações em biotecnologia nos agentes atuantes no campo da saúde, de um lado, e as questões que se colocam no campo propriamente tecnológico que delimitarão a amplitude de seu impacto setorial e a direção do progresso técnico, bem como a intensidade e modo de sua inserção nas estratégias tecnológicas presentes no oligopólio farmacêutico, de outro lado. Agora nos interessa analisar as ações mais concretas verificadas desde a década de 70 para a geração de inovações associadas ao novo paradigma biotecnológico em saúde. Para tanto, apresentaremos, num nível razoável de generalidade, as estratégias nacionais e empresariais observadas nas regiões desenvolvidas, como forma de estabelecer um referencial dos distintos padrões de intervenção para o desenvolvimento biotecnológico na indústria onde o progresso técnico está num nível mais avançado, configurando concretamente a fronteira tecnológica do novo paradigma (ou o ponto mais elevado da nova trajetória, segundo a definição de Dosi, 1984 - vide Capítulo I).

3.1. Estados Unidos

Os Estados Unidos foram o primeiro país a aplicar industrialmente os resultados tecnológicos dos recentes avanços em biotecnologia, aproveitando seu potencial e liderança em diversas áreas relacionadas de conhecimento científico. O fator de maior destaque que permitiu a rápida resposta empresarial americana na adoção de novas tecnologias foi o surgimento de pequenas e médias empresas especializadas em biotecnologia (as "new biotechnology firms" - NBFs), fortemente vinculadas às instituições acadêmicas. Grande parte do pessoal envolvido com as atividades de direção tecnológi-

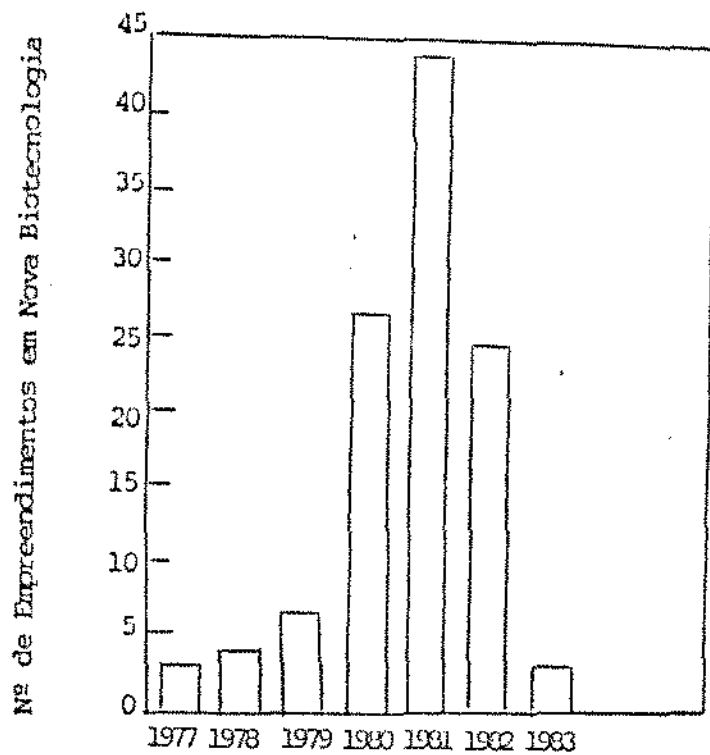
ca e comercial das NBFs foi proveniente de laboratórios ou departamentos das melhores universidades americanas em ciências biológicas, onde desempenhavam papel de destaque em áreas de fronteira. Pode-se dizer que as NBFs evidenciam, no lado comercial, a natureza "science based" da biotecnologia.

É bastante comum a afirmação de que a principal "inovação" que permitiu a aplicação industrial das novas biotecnologias foi o fenômeno tipicamente americano de criação de sociedades de capital de risco voltadas para aplicação em tecnologias de ponta. Realmente, o elevado número de NBFs que surgiram no mercado americano a partir do final da década de 70 só foi possível graças ao aporte de capital de risco. A figura 5 mostra a evolução do número de NBFs até 1983 quando totalizaram 107 empresas.

O declínio do número de novas empresas neste último ano está associado a uma relativa reversão de expectativas quanto ao sucesso comercial das NBFs. Estas, para continuarem a atrair novos capitais, precisavam obter resultados comerciais e financeiros num prazo mais curto do que o efetivamente observado, correspondendo às expectativas inicialmente depositadas. O progresso técnico em nova biotecnologia dava-se de forma mais lenta e incerta do que o esperado. Além disso, a produção em escala de novos produtos biotecnológicos, os gastos de "marketing" e comercialização em mercados oligopolizados e os elevados custos de desenvolvimento tecnológico e para aprovação governamental do lançamento de produtos no mercado, notadamente na área farmacêutica, foram fatores críticos de difícil superação pelas NBFs.

As atividades tecnológicas destas empresas são fortemente concentradas no campo da saúde. Das 107 empresas existentes em 1983, 78 (73%) desenvolviam projetos em produtos e processos farma-

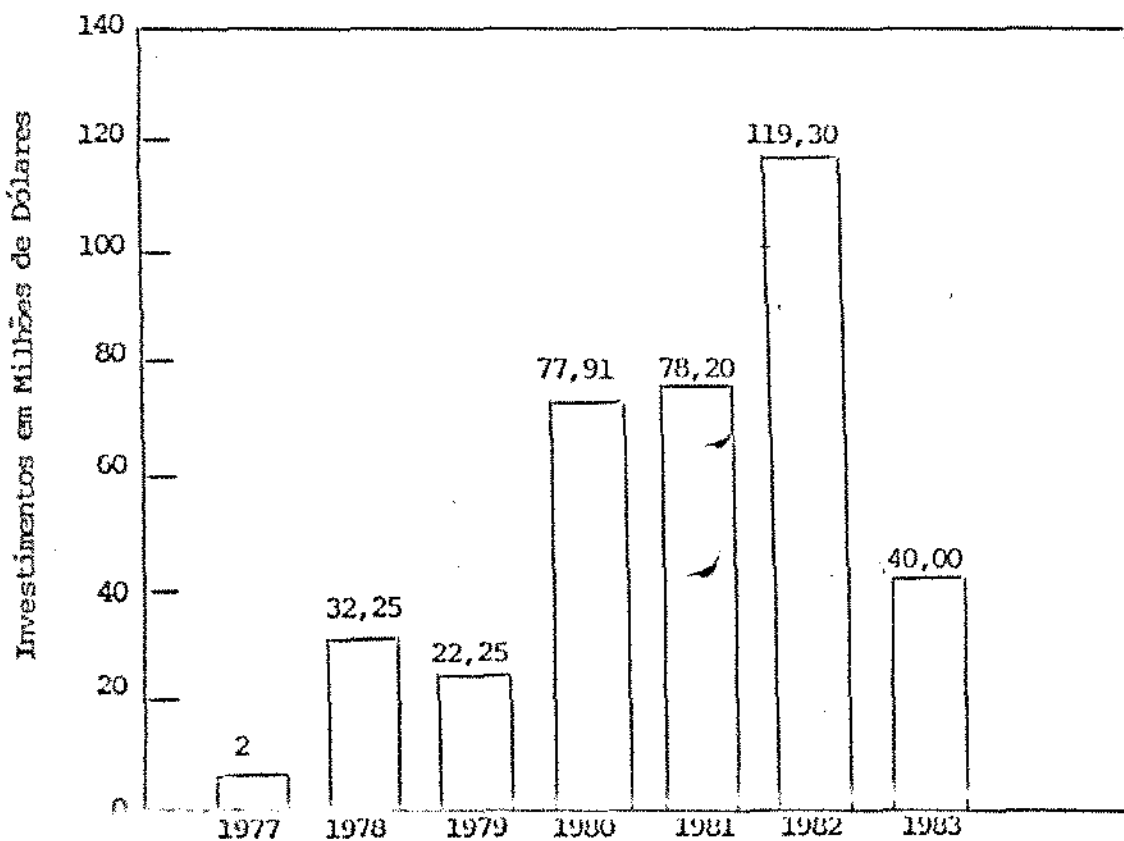
NÚMERO DE NBFs FUNDADAS NOS ESTADOS UNIDOS
1977/1983



FONTE: OTA, 1984

FIGURA 6

INVESTIMENTO ACIONÁRIO EM NBFs POR FIRMAS AMERICANAS
ESTABILIZADAS (EM MILHÕES DE DÓLARES)
1977/1983



Fonte: OTA, 1984.

cêuticos, particularmente em reagentes para diagnóstico. Este é um mercado segmentado que apresenta "nichos" onde as NBFs podem atuar e que requer - como mencionado - um volume menor de recursos para o desenvolvimento e comercialização de produtos.

Com relação às grandes firmas já estabelecidas no mercado farmacêutico americano, houve um período inicial de hesitação quanto aos investimentos em biotecnologia. A estratégia adotada foi de aguardar os primeiros resultados tecnológicos para avaliar a oportunidade de investir nas novas técnicas. Obviamente, as firmas líderes do oligopólio farmacêutico tinham clara consciência de que as NBFs não poderiam constituir-se numa ameaça concreta às suas posições de mercado, pois a distância financeira, administrativa, comercial e de tecnologias de "scale-up", testes e de produção em massa é praticamente insuperável por firmas emergentes de porte reduzido. Havia como que um acordo tácito entre as grandes empresas no sentido de esperar uma maior nitidez do horizonte biotecnológico em saúde.

A forma encontrada para acompanhar a evolução da fronteira tecnológica deu-se via estabelecimento de contratos de pesquisa e de transferência e licenciamento de tecnologia de universidades, institutos de pesquisa e NBFs. Com estas últimas, houve inclusive um expressivo aporte de capital acionário - e mesmo a formação de algumas joint-ventures - que serviu como estímulo estratégico ao processo de criação de novas empresas. A Figura 6 evidencia o crescente investimento das firmas farmacêuticas anteriormente estabelecidas nas NBFs até 1983, ano em que há uma queda acentuada nas aplicações, em simultâneo ao mencionado declínio na criação de firmas de biotecnologia. Da mesma forma que no caso das NBFs estes investimentos das grandes empresas direcionaram-se majoritariamente para o campo da saúde. Das 84 empresas tradicionais com projetos em biotecnologia em 1983, 57 (68%) desenvolviam atividades de P&D - próprias ou

contratadas - em saúde.

Os vínculos estabelecidos com universidades, institutos de pesquisa e NBFs eram altamente adequados às grandes firmas farmacêuticas, pois permitiam-lhes, através da diversificação por áreas e instituições de P&D, estar atualizados em relação às inovações biotecnológicas e, simultaneamente, selecionar os projetos mais promissores para a realização dos custosos desenvolvimentos finais - incluindo a etapa de testes em animais e clínicos - e de atividades de comercialização.

Como podemos ver na Tabela 11, já se verifica um comprometimento bem maior das grandes empresas com as novas biotecnologias, havendo um incremento significativo nos investimentos em atividades próprias de P&D, se bem que não excludentes relativamente às articulações com instituições de pesquisa e NBFs. As empresas líderes do setor farmacêutico americano são, em conjunto, as mais fortes internacionalmente. A competição em P&D está acirrada e existe uma certeza de que a biotecnologia não afetará a hegemonia destas empresas. Pelo contrário, o seu desenvolvimento em bases industriais tende a ser cada vez mais dependente das estratégias e "sucessos" tecnológicos das firmas farmacêuticas líderes mesmo quando em associação com outras instituições. O domínio oligopolístico dos mercados e o porte financeiro para bancar os gastos de P&D, dos testes requeridos à comercialização e de "marketing" tendem a gerar uma dependência cada vez maior das NBFs relativamente às grandes empresas. A opção que restará às primeiras restringe-se à especialização num mercado ou tecnologia de fronteira particular ou na articulação subordinada com empresas estabelecidas, tornando-se praticamente departamentos avançados de P&D destas últimas voltadas para tecnologias de fronteira.

Se bem que o surgimento das NBFs e sua articulação com

TABELA 11

ORÇAMENTO DE P&D EM BIOTECNOLOGIA
DE ALGUMAS EMPRESAS SELECIONADAS ¹
1982

EMPRESA ²	P&D EM BIOTECNOLOGIA (milhões de dólares)
Hoechst (Alemanha)	\$4.2 ³
Schering A.G. (Alemanha)	4.2
Hoffmann-La Roche (Suíça)	59
Schering-Plough (EUA)	60
Eli Lilly (EUA)	60
Monsanto (EUA)	62
DuPont (EUA)	120
Genentech* (EUA)	32
Cetus* (EUA)	20
Genex* (EUA)	8.3
Biogen* (EUA)	8.7
Hybritech* (EUA)	5
Sumitomo (Japão)	6
Ajinomoto (Japão)	6
Suntory (Japão)	6
Takeda (Japão)	6
Elf-Aquitaine (França)	4

NOTAS: 1- Os dados de empresas britânicas não estavam disponíveis

2- Empresas com (*) são NBFs

3- Dado de 1983

FONTE: OTA, 1984.

as grandes empresas explique em parte a liderança americana em novas biotecnologias, está se quebrando o mito de que a pequena empresa é o motor do progresso técnico de longo prazo em biotecnologia. O ano de 1983 foi sintomático em relação à operação de mecanismos seletivos de mercado. Os balanços de diversas NBFs apresentaram prejuízo levando a uma redução abrupta no número de novas firmas e à redução dos investimentos por parte das grandes empresas (vide Figuras 5 e 6). A configuração do paradigma e a evolução da trajetória tecnológica estavam sendo moldados pelo mercado no país em que a biotecnologia desenvolvia-se mais rapidamente. Este processo seletivo está operando sobre o conjunto de NBFs, de modo que sobreviverão aquelas que já adquiriram um certo porte e capacitação em áreas específicas ou que vincularam suas atividades às empresas tradicionais, tornando-se fornecedoras especializadas de tecnologias às grandes empresas cientificamente baseadas (vide Capítulo I).

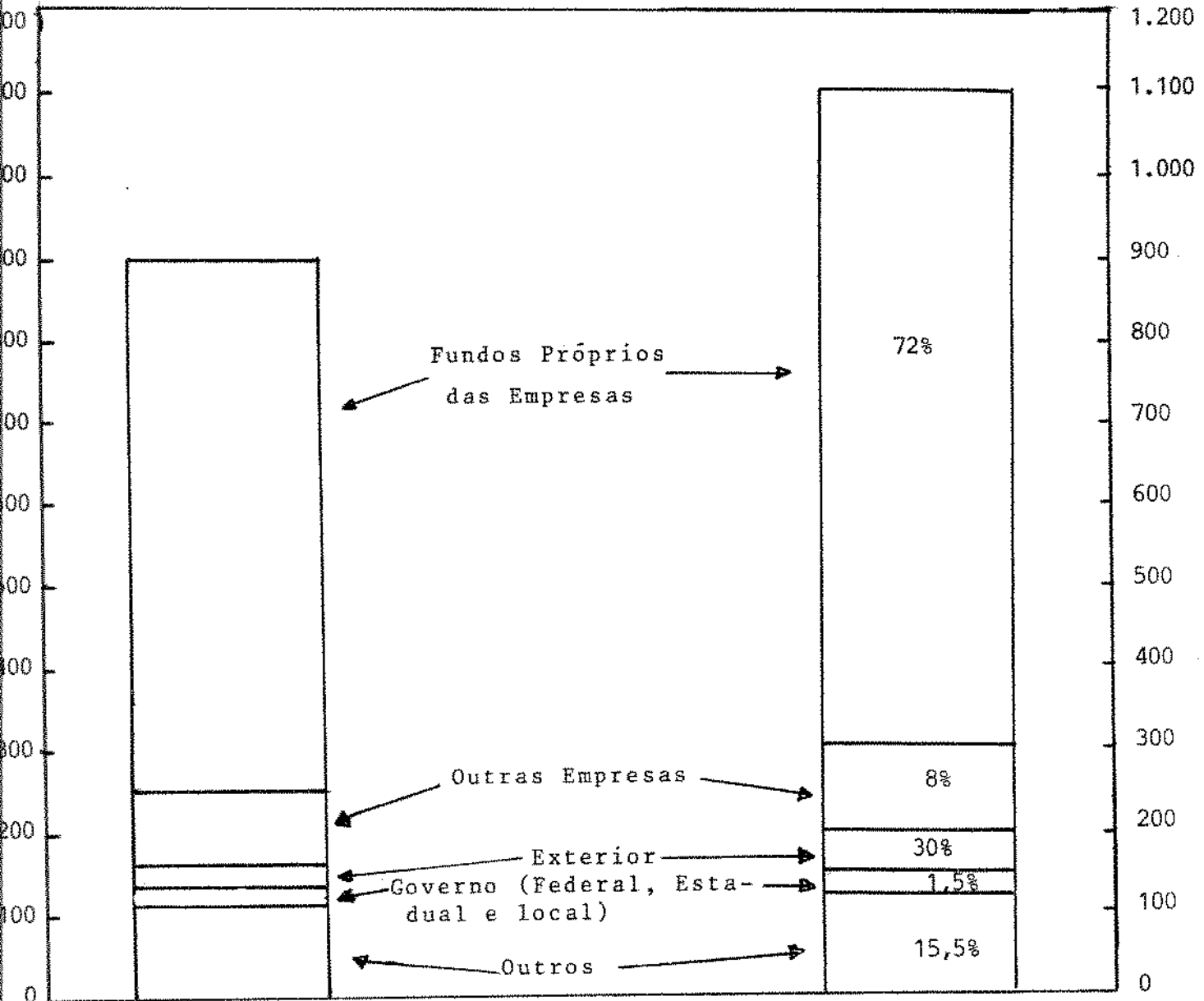
A atuação governamental em biotecnologia nos Estados Unidos caracteriza-se pela inexistência de uma política explícita para a área. O papel do setor público no desenvolvimento em biotecnologia/saúde tem-se dado principalmente via apoio à infra-estrutura de pesquisa básica, com ênfase no campo biomédico, e da garantia de um ambiente favorável para os investimentos da iniciativa privada em biotecnologias de ponta. O apoio fiscal às atividades individuais e associativas de P&D e ao capital de risco predominam enquanto instrumento de incentivo comparativamente à concessão de financiamentos. O investimento público no capital de empresas não desempenha nenhum papel de destaque. Como mostra a Figura 7, as empresas financiam seus gastos de P&D em biotecnologia principalmente com recursos próprios.

O apoio à pesquisa básica supera largamente o apoio conferido à pesquisa genérica vinculada ao desenvolvimento de processos para uso industrial. Enquanto em 1983 o governo aplicou US\$511 milhões em pesquisa biotecnológica básica; para pesquisa genérica so

FIGURA 7

GASTO DE P&D EM BIOTECNOLOGIA NA INDÚSTRIA POR DIFERENTES
FONTES DE FINANCIAMENTO - EUA 1984 e 1985

(Milhões de dólares)



FONTE: National Science Foundation, SRS, 1987.

mente foi destinado US\$6,4 milhões. O órgão mais importante no financiamento à pesquisa tem sido o National Institute of Health (NIH). Dos US\$511 milhões concedidos à pesquisa básica, o NIH respondeu por US\$378 milhões (74%), particularmente em engenharia genética e anticorpos monoclonais (OTA, 1984), evidenciando a prioridade conferida às pesquisas em saúde.

Finalmente, quanto à política de regulação em biotecnologia destaca-se o Food and Drugs Administration (FDA). Considerado um órgão rigoroso de regulamentação da comercialização de produtos farmacêuticos (vide Capítulo anterior), sua atuação representa efetivamente uma barreira à entrada de pequenas firmas na área da saúde, pois estas não dispõem de capacidade para arcar com os custos associados aos testes exigidos desde a etapa de desenvolvimento até a de comercialização (em torno de 10 anos para as novas drogas). Não obstante, há indicação da adoção de uma prática de controle menos restritiva e mais flexível. Um grande avanço em relação a outros países foi a adoção de um tratamento não diferenciado para drogas produzidas com recurso à engenharia genética (Sharp, M., 1987).

3.2. Japão

O Japão é o país com maior potencial de competir com os Estados Unidos em biotecnologia. Apesar de haver um atraso relativo considerável no campo da engenharia genética, sua capacitação concentra-se justamente nas áreas em que os EUA são mais fracos: as tecnologias de bioprocessamento, particularmente os processos de fermentação. A indústria japonesa, ao contrário do verificado nos demais países desenvolvidos, não deixou de priorizar os processos biológicos a partir do pós-guerra, quando passaram a predominar as tecnologias de base química ou petroquímica. As indústrias de alimentos, bebidas e farmacêutica, dentre outras, possuem uma elevada capacitação e "cultura" (cumulativa) em tecnologias de fermentação.

A atual liderança japonesa nas inovações em antibióticos reflete seu potencial nestas tecnologias.

À semelhança do que ocorreu no campo da microeletrônica, a biotecnologia japonesa pôde desenvolver-se principalmente através da utilização dos conhecimentos básicos gerados na Europa e, sobretudo, nos Estados Unidos, e do desenvolvimento tecnológico efetuado no país a partir da experiência acumulada em microbiologia industrial.

Junne (1984) cita os seguintes fatores favoráveis e desfavoráveis no desenvolvimento biotecnológico japonês:

- Fatores favoráveis:
 - a- experiência em processo fermentativos;
 - b- grande número de firmas engajadas em biotecnologia;
 - c- número e qualidade dos pesquisadores;
 - d- a prioridade conferida à biotecnologia;
 - e- o suporte governamental; e
 - f- a capacitação em pesquisa aplicada ou genérica.
- Fatores desfavoráveis:
 - a- o atraso em pesquisa básica;
 - b- regulação mais restritiva do que em outros países; e
 - c- indústria de suporte (insumos e equipamentos) pouco desenvolvida.

Na área farmacêutica, o porte internacional das empresas japonesas é bem inferior ao verificado na Europa e Estados Unidos. Predominam no mercado um grande número de empresas que baseiam suas atividades na produção final de medicamentos similares com pequeno conteúdo tecnológico. Das 25 maiores empresas atuantes no mercado mundial em 1984 somente uma era japonesa (vide Capítulo II). Não obstante, a estrutura de conglomerado que caracteriza a indústria do

país, com elevada propensão à diversificação, reduz a importância deste elemento. Diversas grandes empresas com atividade predominante em outros setores, capacitadas em bioprocessamento e biotecnologia em geral, possuem atuação significativa e crescente na área farmacêutica. Estima-se que aproximadamente 65% do gasto empresarial em P&D em biotecnologia provém do setor farmacêutico (Yamaya, 1984). Atualmente, o Japão tem assumido posição de liderança em conjunto com os EUA no lançamento de novas drogas, nos gastos em P&D no campo farmacêutico e no índice de patenteamento do setor (OTA, 1984).

Para superar a fragilidade empresarial em pesquisa básica e no mercado mundial, tem-se recorrido a crescentes associações com firmas americanas e européias, particularmente as NBFs. A este respeito, deve-se assinalar que, como é característico da estrutura industrial japonesa, as firmas líderes nas inovações biotecnológicas são as de grande porte com atuação tradicional no país, inexistindo (pelo menos de forma significativa) pequenas empresas especializadas em biotecnologias.

O gasto em P&D biotecnológico é predominante privado. Como pode ser depreendido da Tabela 12, do total de 649 bilhões de ienes (ou de aproximadamente US\$2,7 bilhões) aplicados em P&D em 1982, 65% foi proveniente de instituições privadas. Destes, cerca de 70% (ou 294 bilhões de ienes) são de natureza empresarial, como evidencia-se pela comparação da Tabela 12 com a Tabela 13.

A prioridade, mais uma vez, é conferida à área da saúde tanto ao nível das empresas quanto das universidades e instituições de pesquisa, sendo que estas últimas dedicam-se sobretudo às pesquisas vinculadas ao combate ao câncer. Do total dos gastos em pesquisas relacionadas à biotecnologia, 70% situa-se na área da saúde.

A participação majoritária da iniciativa privada nos

TABELA 12

GASTO PÚBLICO E PRIVADO DE P & D
EM BIOTECNOLOGIA NO JAPÃO

	Gastos (100 milhões de ienes)		
	Total	Público	Privado
1981	5,099 (100.0)	1,637 (32.1)	3,462 (67.9)
1982	6,492 (100.0)	2,247 (34.6)	4,245 (65.4)
82/81 %	127.3	137.3	122.6

Nota: 1) "Público" inclui governo e instituições públicas.
2) "Privado" inclui empresas, universidades e instituições.

Fonte: Yamaya, W., 1984.

TABELA 13

GASTO EM P & D DE ATIVIDADES ENVOLVIDAS COM BIOTEC-
NOLOGIA NO JAPÃO POR TIPO DE INSTITUIÇÃO

	1982 (100 milhões de ienes)			
	T o t a l	Empresas	Inst.	Univ.
1. Saúde	4,505	2,338	340	1,827
2. Biociências Básicas	613	37	47	530
3. Alimentos e Recursos Naturais	447	213	198	36
4. Meio Ambiente	268	67	128	72
5. Aplicação Industrial de Biofunções	224	178	27	18
6. Experimentação animal	220	73	29	98
7. Energia	73	26	34	13
8. Outros	161	12	36	113
T O T A L	6,492	2,944	840	2,707
rDNA	128	79	19	30

Nota: As categorias "Institutos" e "Universidades" incluem tanto as de natureza pública quanto as privadas.

Fonte: Yamaya, W., 1984.

OBS: Como a classificação do que se entende por biotecnologia e por atividade de P&D difere nos distintos países estudados optou-se pela não conversão dos diferentes valores para uma mesma moeda para evitar comparações indevidas.

gastos em pesquisa e desenvolvimento não significa que o governo japonês desempenhe um papel de pequena relevância. O governo atua predominantemente - e com sucesso - como catalizador dos investimentos privados em biotecnologia. Diversos organismos (MITI, NCST, entre outros) já formularam programas explícitos em biotecnologia que estão sendo efetivamente implantados. O MITI, por exemplo, passou a incluir, no final dos anos 70, a biotecnologia nas suas prioridades estratégicas ao considerá-la uma das "next generation base technologies" (Sharp, 1987). Além dos incentivos de natureza financeira e fiscal, as instituições governamentais, como é típico no Japão, realizam um trabalho conjunto com associações empresariais, de modo a estabelecer prioridades, projetos e formas de articulação pública e privada em biotecnologia. Neste sentido, destaca-se a atuação do MITI que, recentemente, passou a promover um programa conjunto com 14 das grandes empresas mais destacadas em biotecnologia, direcionando e articulando suas atividades de P&D.

Na área da saúde, um dos problemas básicos da atuação governamental tem sido a desarticulação entre alguns organismos públicos. A indústria farmacêutica está enquadrada na esfera de competência do Ministério da Saúde e Bem-Estar (MHW), cuja política não tem se adequadamente à estratégia do MITI de fortalecimento da indústria no sentido da obtenção de maior porte e competitividade.

3.3. Europa Ocidental

A inserção empresarial européia nas inovações em biotecnologia iniciou-se seguindo com um padrão intermediário do verificado no caso dos Estados Unidos (a partir das NBFs) e do Japão (via empresas com atuação tradicional no país), se bem que haja diferenças significativas entre os distintos países da região. Em linhas gerais, verificou-se um processo no qual as grandes empresas canali

zaram esforços para atividades de pesquisa em biotecnologia, em simultâneo ao surgimento de um número expressivo de empresas de pequeno ou médio porte atuantes no grupo de reagentes para diagnóstico ou como fornecedoras especializadas em biotecnologia de fronteira. Na realidade, tomando como referência a experiência americana na década de 70, quando ocorreu um processo relativamente espontâneo de criação de novas empresas com matriz em instituições de pesquisa, a partir do qual as empresas farmacêuticas líderes passaram a investir na área moldando sua evolução, na Europa deu-se um processo relativamente planejado. Incentivou-se a criação de empresas de biotecnologia, com apoio direto ou indireto do Estado e de grandes empresas farmacêuticas, como forma de facilitar o surgimento de iniciativas que aproveitassem os resultados das pesquisas científicas com potencial tecnológico e de garantir o acesso dos países ou empresas líderes às inovações com maior potencial competitivo, mesmo que a longo prazo.

O caso da empresa Celltech, na Inglaterra, reflete apropriadamente esta associação governo-indústria na criação de empresas de tecnologia. Esta empresa foi fundada em 1980 por iniciativa de uma instituição pública ("British Technology Group" do "Department of Trade and Industry") com apoio de quatro grupos empresariais. A finalidade básica de sua criação foi a de promover o acesso aos resultados das pesquisas geradas em universidades e em institutos de pesquisa através da realização do desenvolvimento tecnológico ("scale-up") e da transferência de tecnologia para o setor industrial. Seria basicamente uma empresa especializada fornecedora de tecnologias estratégicas a outras empresas de maior porte.

O Quadro 14 fornece uma idéia geral das inserções empresariais européias em pesquisas de natureza biotecnológica, evidenciando a multiplicidade de iniciativas na área na maior parte dos países da região e a presença de novas empresas de tecnologia e de

QUADRO 14NÚMERO DE EMPRESAS EUROPEIAS COM PESQUISA EM BIOTECNOLOGIA

PAÍS	NÚMERO DE EMPRESAS	EMPRESA REPRESENTATIVA
Áustria	4	Biochemie
Bélgica	15	Celltarg, Plant Genetic Systems
Dinamarca	8	Novo Industri
Finlândia	8	Genesit, Labsystems
França	31	Elf Aquitaine, G3, Genetica, Rhône-Poulenc, Lafarge Coppee, Transgene
Alemanha Ocidental	18	Hoechst, Applied Biosystems, Bioferon, Biosyntech, Schering A.G., Bayer
Grécia	1	Biohellas
Hungria	7	
Irlanda	12	Biocon, Bioquest
Israel	16	Interpharm Laboratories
Itália	16	Erbamont, Sorin Biomedica, Sclavo
Países Baixos	12	Gist Brocades
Noruega	3	
Espanha	5	
Suécia	17	Cardo, KabiVitrum, Pharmacia
Suiça	16	Ares Applied Research, Hoffmann- La Roche
Reino Unido	79	Celltech, Fermentech, Wellcome, Microbial Resources

FONTE: Dibner, M.D., 1986, acrescido de algumas outras empresas representativas de maior porte com programas importantes em biotecnologia.

empresas farmacêuticas tradicionais (Hoechst, Wellcome, Rhône-Poulenc - incluindo o Instituto Merrioux -, Novo Industri, Hoffmann-La Roche, etc.).

Além dos laços estabelecidos entre as grandes empresas farmacêuticas européias e as empresas de biotecnologia e instituições de pesquisa da região, estão-se estabelecendo crescentes laços com empresas e instituições americanas como forma de recuperar o possível atraso existente em relação à capacitação dos Estados Unidos em biotecnologia, fruto de seu pioneirismo na área. Isto tem inclusive levado diversos "policy makers" e biotecnólogos americanos a citar as "danosas" articulações das multinacionais européias com universidades e NBFs americanas para a competitividade dos países em biotecnologia. Quanto às articulações com NBFs, o Quadro 15 fornece uma idéia de magnitude em que têm ocorrido. Na relação com universidades, podemos citar o caso que ganhou maior divulgação: o do contrato estabelecido entre a Hoechst (multinacional alemã) e a universidade de Harvard no campo da biologia molecular. Através deste, a empresa alemã espera atualizar-se em relação aos principais avanços em tecnologias de fronteira - e nos novos conhecimentos científicos com potencial de fornecer abordagens alternativas para o desenvolvimento de produtos e processos - e capacitar pessoal próprio em tecnologias e conhecimentos nos quais os Estados Unidos possuem uma clara liderança.

O setor farmacêutico é o que tem investido mais pesadamente em biotecnologia. As empresas farmacêuticas européias, notadamente da Alemanha, Suíça, Reino Unido e França estão entre as maiores firmas internacionais do setor, com presença marcante inclusive nos Estados Unidos. Das 25 maiores firmas farmacêuticas líderes mundiais citadas anteriormente, 10 são de origem européia. Isto confere, em princípio, uma elevada competitividade a alguns países europeus em inovações em saúde.

QUADRO 15

ARTICULAÇÃO TECNOLÓGICA DE EMPRESAS EUROPEIAS COM NBFs AMERICANOS NA ÁREA FARMACÊUTICA

NBFs	EMPRESAS EUROPEIAS	PRODUTOS
Biogen	Bioferon (Alemanha Ocidental)	Interferonas (IFN)
Biogen	Burroughs-Wellcome (Reino Unido)	Vacinas
Biogen	KabiVitrum (Suécia)	Fator VIII
Centocor	Hoffmann-La Roche (Suiça)	Anticorpos monoclonais
Cetus	Roussel Uclaf (França)	Vitamina B ₁₂
Collaborative Research	Sandoz (Suiça)	KPA
Damon Biotech	Hoffmann-La Roche (França)	Anticorpos monoclonais
Flow Labs	Bioferon (Alemanha Ocidental)	IFN
Genentech	Gruenthal GMBH (Alemanha Ocidental)	Uroquinase
Genentech	Hoffmann-La Roche (França)	Interleucina-2
Genentech	KabiVitrum (Suécia)	Hormônio de crescimento
Genentech	Speywood Labs (Reino Unido)	Fator VIII
Genetics Institute	Sandoz (Suiça)	Interleucina-2
Genetic Systems	Cutter Labs (Bayer, Alemanha Ocidental)	Anticorpos monoclonais
Genetic Systems	Institute Pasteur (França)	Reagentes para Diagnóstico
Genetic Systems	Miles Labs (Bayer, Alemanha Ocidental)	Anticorpos monoclonais
Genex	KabiVitrum (Suécia)	Albumina humana
Genex	Schering AG (Alemanha Ocidental)	Proteína sanguínea
Hana Biologics	Recordati S.p.A. (Itália)	Anticorpos monoclonais
Hybritech	Boehringer-Mannheim (Alemanha Ocidental)	Anticorpos monoclonais
Immunex	Bohringwerke (Hoeschst, Alemanha Ocidental)	CSF
Unigene Labs	Sima-Tau S.p.A. (Itália)	Reagentes para Diagnóstico

* No campo da pesquisa, a Europa possui um grande potencial, particularmente naquelas de natureza mais básicas. Lembremo-nos de que a tecnologia de anticorpos monoclonais originou-se na Inglaterra, país onde o potencial em pesquisa biológica é mundialmente conhecido. Não obstante, em bioprocessamento existe um relativo atraso tecnológico, o que, em muitos casos, vem dificultando aplicação de resultados tecnológicos advindos das atividades de pesquisa.

A política européia para biotecnologia caracteriza-se por uma intervenção mais direta na industrialização da biotecnologia, verificando-se o apoio à criação de empresas, às atividades empresariais de P&D e à articulação entre instituição de pesquisa e de produção em projetos conjuntos de desenvolvimento tecnológico. (*)

A questão da transferência de tecnologia e da articulação entre universidades e empresas tem sido uma prioridade estratégica de diversos programas nacionais. Uma forma importante de apoio ao desenvolvimento da tecnologia em bases industriais tem-se dado através do fomento a instituições de pesquisas em áreas selecionadas, incentivando-as a estabelecer formas concretas de transferência dos resultados das pesquisas para setor industrial. Algumas das instituições destacadas com relação a este tipo de atuação são o Instituto Pasteur, na França, e a Sociedade para Pesquisa Biotecnológica (GBF), na Alemanha.

O caso do Instituto Pasteur talvez seja o mais marcante em termos das transformações que as instituições de pesquisa biomédica

(*) O caso francês é ilustrativo do nível de comprometimento estatal com o desenvolvimento da biotecnologia. Recentemente foi formulado um programa explícito de biotecnologia (programa de mobilização) que, dentre outras medidas, priorizou a formação de pólos de desenvolvimento biotecnológico, a exemplo do liderado pelo Instituto Pasteur - que articula o INRA, INSERM e o CNRS - na parte da pesquisa, e pela empresa Roussel Uclaf - em articulação com empresas francesas de biotecnologia - que se responsabiliza pelo "scale up" e produção industrial dos produtos e processos desenvolvidos (Sharp, M., 1987).

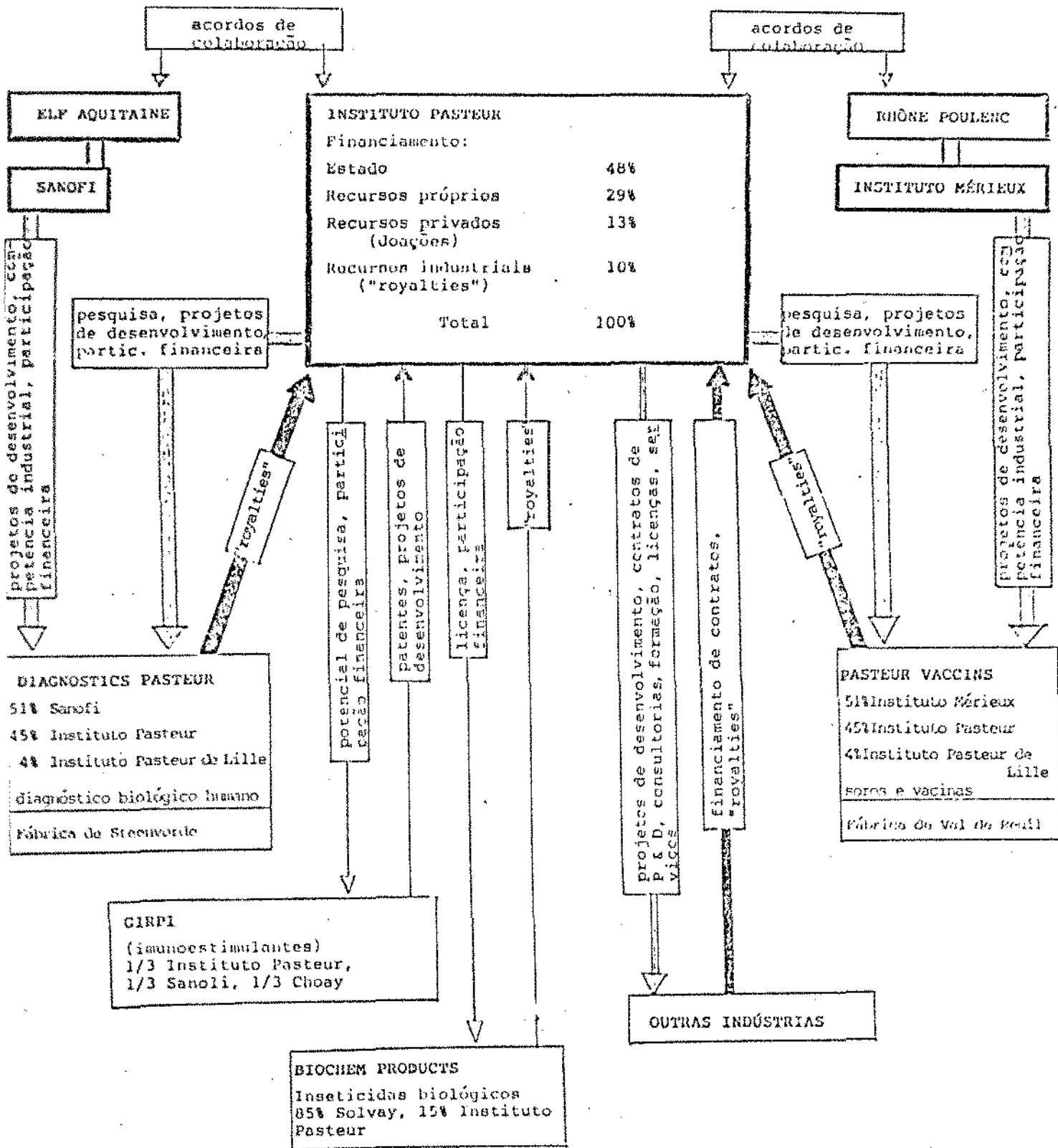
estão passando frente aos estímulos no sentido do estabelecimento de interações com o setor produtivo, chegando mesmo a constituição de empresa com sua participação. Em 1972 foi criado o Institut Pasteur Production com a finalidade de constituir-se o " braço empresarial" do Instituto Pasteur, para onde seriam canalizadas as atividades industriais. Posteriormente, a instituição passou a se relacionar com um conjunto diversificado de empresas (sobretudo estatais) com destaque para as associações firmadas com a Sanofi (Grupo Elf Aquitaine), líder no mercado francês de medicamentos, e com o Instituto Mérieux, líder na produção de vacinas, originando as empresas Diagnostics Pasteur e Pausteur Vaccins, respectivamente. A figura 8 fornece uma idéia do conjunto de relações que o Instituto Pasteur mantém com a indústria no momento atual. (*)

Finalmente, devem-se mencionar ainda as crescentes iniciativas para articulação das diversas políticas nacionais em biotecnologia existentes na comunidade européia através da atuação da "Commission of the European Communities", de acordo com o objetivo de incrementar o intercâmbio de informações tecnológicas, de homogeneizar as distintas políticas de regulamentação da área (propriedade industrial, segurança, etc) e de articular esforços no desenvolvimento tecnológico, aproveitando as possíveis complementariedades existentes entre os países da região.

(*) Este exemplo do Instituto Pasteur ilustra a complexa rede de compromissos que estão estabelecendo-se entre instituições de pesquisa biomédica e a indústria, o que tende a conferir um elevado grau de apropriabilidade sobre os conhecimentos mais estratégicos gerados nas pesquisas relacionadas à biotecnologia, levando, portanto, a uma menor possibilidade de sua disseminação para regiões menos desenvolvidas.

FIGURA 8

RELAÇÃO ENTRE O INSTITUTO PASTEUR E A INDÚSTRIA



FONTE: L'INSTITUT PASTEUR ET L'INDUSTRIE. LETTRE DE L'ASSOCIATION POUR LE DÉVELOPPEMENT DE L'INSTITUT PASTEUR. Nº20/JUN 1986.

4 - O Impacto das Inovações em Biotecnologia na Indústria Farmacêutica: Principais Conclusões

Ao analisar a evolução tecnológica na moderna indústria farmacêutica centrada nos paradigmas de síntese e de biotecnologia, procuramos evidenciar que houve um processo de ruptura em relação ao padrão industrial anterior, que levou mesmo à criação de um novo espaço de concorrência (ou mercado) no sentido clássico do processo de destruição criadora descrito por Schumpeter. Neste momento cabe perguntar, tomando como referência os tópicos e capítulos já desenvolvidos, qual o impacto que a emergência de novos paradigmas ou a transformação dos paradigmas tradicionais - particularmente pensando no caso da nova biotecnologia - exercerá na estrutura da indústria farmacêutica. Certamente, a despeito do alto grau de indefinição ainda existente, as respostas - mesmo que não definitivas - a esta questão são cruciais para avaliarmos quais são as forças propulsoras de desenvolvimento em biotecnologia, o papel dos diferentes agentes (instituições de pesquisa, empresas líderes, empresas de tecnologia, organismos de fomento, etc.), o seu significado no conjunto das inovações em saúde e quais as possibilidades e políticas adequadas para aquelas indústrias e países pouco capacitados tecnologicamente no campo farmacêutico (como o Brasil), que não podem usufruir da cumulatividade presente nos países desenvolvidos.

Como princípio teórico e metodológico, não podemos partir de concepções determinísticas - tão em voga na área - acerca do impacto e "sucesso" das inovações recentes em biotecnologia, num duplo sentido: 1º) a magnitude do impacto de um novo paradigma e sua evolução de acordo com uma trajetória tecnológica particular não podem ser precisamente previstos a priori em suas etapa inicial de gestação, posto que o investimento numa área de fronteira envolve um alto grau de risco e incerteza; 2º) mesmo que as inovações tecnológicas impliquem uma transformação significativa na base técni-

ca setorial, não se pode estabelecer uma relação direta entre seu "sucesso" e a retomada do dinamismo industrial.

Assim sendo, temos que pensar as tendências que estão se esboçando nas inovações biotecnológicas em saúde tomando por base o presente referencial relacionado às características estruturais do ambiente econômico e institucional que envolve as inovações na indústria farmacêutica e às de natureza propriamente tecnológica, bem como as estratégias e resultados que estão sendo efetivamente verificados, procurando não cair na dicotomia simplista quer de dis considerar o impacto da biotecnologia, mesmo em segmentos particulares - muitas vezes não a classificando sequer como um paradigma tecnológico -, quer identificá-la necessariamente com uma ruptura radical em relação aos demais paradigmas tecnológicos utilizados na indústria farmacêutica no sentido de levar à sua completa superação, implicando uma reestruturação tecnológica total do setor e, quem sabe, da própria estrutura da indústria (*).

O primeiro ponto a ser enfatizado é o ambiente industrial/institucional do qual parte a biotecnologia em saúde. Enquanto os paradigmas tradicionais dominantes na moderna indústria farmacêutica emergiram no contexto de uma estrutura produtiva amorfa, fragmentada e descomprometida com a geração intensa de progresso técnico, configurando quase que um espaço vazio que foi ocupado por empresas

(*) As visões ufanistas predominaram sobretudo na década de 70 fruto de interpretações extremante acadêmicas associadas as potencialidades teóricas de âmbito laboratorial. Além disso, os interesses de capitalização das iniciativas que emergiam (NBFs), bem como de apoio prioritário a áreas particulares de pesquisa, levaram a uma superestimativa das potencialidades existentes num prazo relativamente curto. Sobre as considerações mais pessimistas vide *The Economist* (1987). Quanto ao questionamento da própria organização da biotecnologia enquanto paradigma tecnológico, foi expresso, por exemplo, por David Goodman (Universidade de Londres) em palestra proferida num seminário realizado na FEA/UFRJ em 1988 (comemoração dos 50 anos da FEA). Talvez, neste caso, a divergência refira-se sobretudo à definição de paradigma utilizada neste trabalho e a adotada pelo economista supracitado.

novas na área ou que se reorganizaram radicalmente ajustando-se aos novos requerimentos tecnológicos e competitivos, as mudanças tecnológicas recentes se dão no contexto de uma estrutura industrial solidamente implantada.

Como vimos, em decorrência do elevado potencial de inovação em produtos em bases cumulativas e privadas, geraram-se assimetrias que implicaram a emergência de uma estrutura oligopólica diferenciada extremamente comprometida com a geração endógena de progresso técnico, caracterizando um setor cientificamente baseado. Desta forma, as empresas líderes inovadoras tendem a acompanhar, ainda que às vezes com alguma defasagem, os progressos científicos e tecnológicos de fronteira que apresentem possibilidades, mesmo que virtuais, de geração de inovações. Simplificadamente, as estratégias de P&D das empresas líderes tendem a diversificar-se entre projetos com grau de risco e potencial inovativo distintos: de um lado, seguem rotinas de progresso técnico dadas pelas trajetórias tecnológicas tradicionais que, apesar do processo lento e progressivo de esgotamento, apresentam um potencial efetivo muito superior e de menor risco de geração de inovações em produtos; de outro lado, procuram estar atualizadas relativamente à fronteira do conhecimento científico e tecnológico num processo de busca de novos paradigmas tecnológicos que levem à manutenção do dinamismo e liderança tecnológica a longo prazo, ainda mais num contexto de incerteza quanto ao fôlego restante aos paradigmas tradicionais.

A nova biotecnologia surgiu, num processo típico de determinação da ciência para a tecnologia e desta para o mercado ("science-push"), a partir de iniciativas empresariais voltadas para o aproveitamento comercial dos avanços científicos e tecnológicos vinculados à biologia molecular e às novas tecnologias (engenharia genética e anticorpos monoclonais, principalmente), através do

processo descrito de formação de empresas de biotecnologia (NBFs). No entanto, rapidamente verificou-se uma resposta das grandes empresas farmacêuticas, particularmente (mas não exclusivamente) daquelas com alguma capacitação em biotecnologias tradicionais, no sentido de atualizarem-se frente aos novos conhecimentos, seja diretamente através da realização de projetos próprios de P&D, seja por meio do estabelecimento de articulações tecnológicas e econômicas com empresas de biotecnologia e instituições de pesquisa.

Esta inserção inicial das líderes farmacêuticas enquadra-se nitidamente na mencionada estratégia de longo prazo de busca de novos paradigmas. No momento atual a competição verificada nos países desenvolvidos relativa às inovações em biotecnologia situa-se muito mais na etapa de pesquisa e desenvolvimento do que no mercado propriamente dito, à exceção daquelas que baseiam-se nos procedimentos tradicionais de busca (as inovações em antibióticos, por exemplo) ou das relacionadas a alguns grupos de produtos que já atingiram o mercado, como insulina, interferon, TPA e vacina contra hepatite B, gerados por engenharia genética, e reagentes para diagnósticos que utilizam procedimentos de biologia molecular (diagnóstico por sondas de DNA) ou anticorpos monoclonais. Em termos gerais, e pensando notadamente nas estratégias inovativas das grandes empresas farmacêuticas frente à conjuntura atual, as perspectivas quanto à nova biotecnologia são eminentemente estratégicas e de longo prazo. Possui-se uma percepção de que a liderança atual nas atividades de P&D, pela sua natureza cumulativa, implicará ganhos competitivos importantes no futuro naqueles segmentos mais impactados (de forma ainda incerta) pela moderna biotecnologia. Não obstante, tem-se também em conta que, mesmo que bem sucedido, o processo será lento e progressivo, não envolvendo abalos abruptos e rupturas radicais em relação aos paradigmas tecnológicos tradicionais que, a despeito de em fase de esgotamento, ainda apresentam um potencial superior

de inovações em produtos (*). Nesta fase, são principalmente as empresas (e não os consumidores) que estão selecionando as biotecnologias que serão desenvolvidas e a direção do progresso técnico, obviamente à luz dos poucos resultados comerciais obtidos.

Em acordo com esta percepção da estratégia de progresso técnico das líderes na fase atual da moderna biotecnologia, torna-se absolutamente coerente a política concorrencial e de investimento com respeito às NBFs e instituições de pesquisa. É importante a proliferação de iniciativas tecnológicas de pequeno porte que, simultaneamente, ampliem a fronteira tecnológica do novo paradigma e que forneçam experiências mais concretas de seus contornos, possibilidades e limitações. Neste sentido, o investimento das grandes empresas em empresas de tecnologia e em instituições de pesquisa (vide tópicos anteriores) possui função de mantê-las atualizadas frente a evolução da fronteira tecnológica - e com acesso aos principais resultados alcançados -, aproveitando a flexibilidade e capacitação destas instituições enquanto agentes intermediários entre os avanços científicos e a geração de tecnologias.

Caberia questionar se as NBFs, na medida em que se baseiam num novo paradigma, poderiam constituir-se uma ameaça à liderança oligopólica que se tem mantido relativamente estável ao longo de todo o pós-guerra. Partindo da suposição (a ser comentada adiante) de que as novas biotecnologias não implicarão uma transformação acentuada das características gerais das trajetórias tecnológicas vigentes no setor (inovações em produtos, cumulatividade, apropriabilidade, etc.), não envolvendo a criação de um espaço econômico significativamente distinto, a questão que se coloca é a da possibilidade de superação das barreiras à entrada vinculadas às atividades

(*) Sobre o ritmo do processo inovativo e a competição entre tecnologias novas e tradicionais vide as referências à Rosemberg (1976) efetuadas no Capítulo I.

de P&D e de "marketing" por meio de um processo de gradual crescimento das empresas de menor porte na medida em que obtêm sucessos tecnológicos. Como foi mostrado no Capítulo II, ambas atividades envolvem expressivas descontinuidades que tendem a reduzir acentuadamente a probabilidade de transformação das NBFs em líderes no mercado farmacêutico. Nas atividades de P&D estas empresas são limitadas sobretudo pelos custos e capacitação em executar os testes clínicos, notadamente da terceira fase, e arcar com todas exigências institucionais dos organismos responsáveis pela vigilância sanitária para o lançamento de novos produtos no mercado. Nas atividades de "marketing" as possibilidades das NBFs talvez sejam ainda mais reduzidas, pois, além dos elevados custos imediatos que seriam requeridos (por exemplo na contratação de uma equipe de representantes desproporcional para o seu tamanho), a aceitação das marcas de uma nova firma pelos médicos ou consumidores leva um tempo considerável, requerendo uma capacidade da firma em arcar com um retorno insatisfatório durante um longo período.

Estas fontes de barreiras à entrada em conjunto com a lentidão na obtenção de resultados tecnológicos comerciais são os principais fatores explicativos da necessidade que as NBFs tiveram de associar-se às grandes empresas após o "boom" inicial da nova biotecnologia. A tendência que podemos extrapolar é a de especialização destas empresas em área tecnológicas particulares, estabelecendo-se uma articulação subordinada para com as empresas líderes (algo como departamentos avançados de P&D destas últimas), e/ou em "nichos" específicos de mercado onde podem atuar de forma mais independente - como reagentes para diagnóstico -, em decorrência da natureza diferenciada da produção que permite a existência de segmentos nos quais as barreiras à entrada não são eficazes. Deste modo, estas empresas tendem a encontrar limites razoavelmente rígidos ao seu crescimento, se bem que possam manter competitividade e dina

mismo nos moldes das empresas fornecedoras especializadas de tecnologia aos setores cientificamente baseados descritos no Capítulo I.

Sumariando, o dinamismo de longo prazo relacionado às inovações em biotecnologia passa necessariamente pela estratégia tecnológica das empresas farmacêuticas líderes (ou agrupamentos específicos destas, de acordo com as áreas tecnológicas e de mercado mais impactadas). Por um lado, as empresas de menor porte não possuem autonomia para liderar a competição por inovações posto que enfrentam limites de natureza tecnológica e comercial. Por outro lado, as líderes já se mostram atualizadas - inclusive pelo estabelecimento de associações com as NBFs - em relação à fronteira biotecnológica, de modo que podem usufrir de toda capacitação e cumulatividade que possuem para desenvolver-se na área tornando a possibilidade de redução das assimetrias econômicas e tecnológicas bastante improvável. Assim sendo, se na década de 70 o mito da pequena empresa como motor das inovações em biotecnologia em saúde ainda poderia ser aceitável, na presente década, frente às estratégias relacionadas a este grupo de inovações e tomando como referencial as características estruturais da indústria, este mito torna-se absolutamente insustentável, assim como as idéias (muitas vezes de âmbito acadêmico), recorrentemente proferidas, que apontam a biotecnologia como uma área de pequenos investimentos na qual abrir-se-iam possibilidades de superação das assimetrias (ou "gaps") existentes na área farmacêutica através da perseguição de estratégias de desenvolvimento assentadas em iniciativas autônomas e de pequeno porte.

O fato de termos identificado nas grandes empresas o motor do dinamismo tecnológico de longo prazo em biotecnologia/saúde não nos leva diretamente à conclusão de que o impacto destas

inovações não resultará na transformação da estrutura da indústria farmacêutica e do padrão de competição associado (*). Para avaliar seu significado nesta indústria também é necessário considerar a natureza das novas tecnologias relativamente às tradicionais e a amplitude de seu impacto na base técnica setorial.

Com relação à natureza da nova biotecnologia, de início deve-se ressaltar que sua emergência implicou uma descontinuidade frente ao padrão normal de inovações biotecnológicas, abrindo possibilidade de transformação radical no paradigma tradicional na medida em que incorpora uma nova e singular percepção do universo tecnológico e novas possibilidades de evolução tecnológica na direção das trajetórias inseridas neste universo (vide definição de paradigma tecnológico apresentada no Capítulo I). Como descrito anteriormente, ao invés deste novo paradigma (ou paradigma transformado) assentar-se na busca empírica de microorganismos que possuam uma função farmacêutica (como o paradigma biotecnológico tradicional e ainda dominante), centra-se no desenvolvimento de microorganismos ou de suas partes constitutivas segundo uma abordagem racional e planejada que privilegia o conhecimento das funções biológicas ao nível molecular, o que significa uma concepção totalmente inovadora de desenvolvimento de produtos, a despeito da complementariedade (e não ruptura) existente com relação às biotecnologias tradicionais como as tecnologias de fermentação.

Não obstante, as características mais gerais do padrão de evolução tecnológica do setor farmacêutico (ou seja, as trajetórias tecnológicas gerais vigentes) tendem a ser mantidas - e quem

(*) Como demonstrou Schumpeter (1943), o dinamismo tecnológico e as mudanças estruturais no capitalismo tendem a depender cada vez mais das grandes empresas oligopolísticas de modo que as atividades de inovação tornam-se "burocratizadas" e com um ritmo e intensidade dependentes de suas estratégias, o que não impede - antes pelo contrário - a ocorrência de mudanças estruturais.

sabe até mesmo reforçada - no âmbito da nova biotecnologia.

Como apresentado no tópico 1 deste capítulo, o interesse pela moderna biotecnologia emerge num contexto em que as firmas farmacêuticas se defrontavam com uma crescente dificuldade de geração de inovações em produtos e, portanto, de diferenciação da produção - o que constitui-se uma das características fundamentais do padrão competitivo da indústria, vital para a manutenção das lideranças empresariais conquistadas nos distintos grupos de produtos. A busca associada ao novo paradigma biotecnológico surgiu inserida na necessidade de incremento das inovações em produtos que ampliassem o potencial de diferenciação da indústria. Efetivamente, suas possibilidades voltam-se basicamente para o desenvolvimento de novas drogas profiláticas, terapêuticas e de uso diagnóstico, numa das tentativas estratégicas de manutenção do vigor tecnológico da indústria, sem romper com a concepção mais geral do progresso técnico setorial que eleger o número de novas drogas como o indicador básico do potencial tecnológico e meio fundamental de melhorar as condições de saúde. Neste sentido, os distintos paradigmas, tradicionais e novos, utilizados pela indústria farmacêutica, incluindo a nova biotecnologia, tendem a assumir uma posição de complementariedade - como mencionado diversas vezes no caso dos paradigmas tradicionais de síntese e de biotecnologia - de acordo com o objetivo mais geral de criação de novas formas que permitam manter e ampliar o lançamento de novos produtos farmacêuticos no mercado. Assim sendo, mesmo parecendo contraditório, as inovações em biotecnologia enquadram-se num contexto mais geral de tentativa de manutenção das características estruturais da indústria farmacêutica relacionadas ao seu potencial de diferenciação de produtos. A redução deste potencial, sim, poderia levar - como referido no primeiro tópico - a mudanças estruturais na indústria e no seu padrão competitivo (aumento

da participação dos genéricos, crescimento dos produtores independentes, maior relevância da competição por preços, etc.), o que ainda não pode ser descartado dentro de um cenário tecnológico menos dinâmico.

Além disso, as demais características gerais dos paradigmas e trajetórias tradicionais adotados pela indústria farmacêutica, particularmente a vinculação das inovações com os avanços científicos e a elevada cumulatividade e apropriabilidade presentes ao nível das empresas e países líderes, são preservadas e mesmo reforçadas no interior do novo paradigma biotecnológico. Este requer a montagem de uma complexa e indivisível infra-estrutura de P&D e a proximidade com instituições (ou empresas) geradoras de conhecimento científico e de tecnologia que permitam seguir trajetórias cumulativas de progresso técnico. Mesmo os fatores de ordem institucional associados ao processo de P&D em nova biotecnologia contribuem para sua complexidade. Além da permanência de todos os requisitos para aprovação de novos produtos, no caso dos processos biotecnológicos que envolvem o desenvolvimento de novos organismos vivos (por engenharia genética) existe uma série de outros requisitos institucionais no campo da segurança biológica, voltados para o controle e regulação de sua manipulação e liberação no ambiente, que requerem testes adicionais em relação aos tradicionais testes clínicos e pré-clínicos.

A apropriabilidade privada também é reforçada, pois trata-se de uma tecnologia de fronteira cujo conhecimento é restrito a um número reduzido de agentes e países, sendo a cópia dos novos processos mais difícil na medida em que envolve a geração de novos microorganismos não reprodutíveis facilmente a partir de sua descrição, além de conhecimentos, não triviais, das condições dos processos fermentativos específicas a estes micróbios (meios de cultura, pH,

pressão, agitação, etc.). Além disso, estão sendo adotadas alterações nas legislações nacionais e de âmbito internacional de propriedade industrial (através da Organização Mundial de Propriedade Industrial - OMPI/ONU) no sentido de garantir o patenteamento - e, portanto, o principal meio institucional de apropriação privada na área farmacêutica - de organismos geneticamente manipulados, por meio de seu enquadramento enquanto uma invenção e não enquanto uma descoberta e de uma série de medidas de caráter operacional (criação de bancos internacionais de depósito de microorganismos, etc.).

Isto posto, pode-se inferir que as empresas e países mais capacitados que estão liderando os desenvolvimentos em biotecnologia poderão usufruir de sua inovatividade (em produtos), cumulatividade e apropriabilidade reforçando as assimetrias já presentes na indústria farmacêutica, a menos de serem afetados por fatores exógenos (de política governamental, por exemplo) que levem ao surgimento de contra-tendências. Deste modo, o "sucesso" das inovações em biotecnologia contribuirá tanto para a manutenção da liderança das grandes firmas farmacêuticas quanto da estrutura da indústria, por nós caracterizada como um oligopólio diferenciado baseado na ciência. Inversamente, se seu potencial - em conjunto com o de outros paradigmas novos - for muito limitado, as lideranças e a estrutura industrial poderão sofrer transformações de maior substância decorrente do esgotamento dos paradigmas tradicionais.

Quanto à amplitude do impacto da nova biotecnologia nos diversos grupos de produtos da indústria farmacêutica, cabe de início refutar as visões mais simplistas e ufanistas que apontam a superação dos demais paradigmas tecnológicos utilizados pela indústria. A força potencial da nova biotecnologia será verificada em alguns grupos particulares de produtos ainda não definidos precisa-

mente em decorrência de sua fase inicial de gestação. Não existem fatores de natureza técnica ou econômica que permitam inferir que a biotecnologia (revolucionada pela engenharia genética) e a síntese química orgânica sejam paradigmas competitivos mutuamente excludentes. Pelo contrário, existem elementos - alguns dos quais já indica dos anteriormente - que apontam para sua crescente complementariedade e integração. A biotecnologia quase sempre foi utilizada na indústria farmacêutica em áreas nas quais as tecnologias de síntese não eram factíveis (antibióticos naturais, vacinas, reagentes para diagnóstico microbiológico, etc.) ou de forma absolutamente complementar na realização de uma determinada etapa de processo de obtenção de um fármaco (p.ex. vitamina C), ou na geração de moléculas ativas básicas a partir das quais, através de procedimentos de síntese, geravam-se fármacos semi-sintéticos (penicilina e penicilinas semi-sintéticas, por exemplo).

A nova biotecnologia - mais uma vez atuando na direção do fortalecimento das características da indústria - aprofunda esta complementariedade. A abordagem do funcionamento dos organismos vivos ao nível molecular, propiciada pelos avanços em biologia molecular - ciência básica de suporte do novo paradigma -, nada mais é do que o aprofundamento dos conhecimentos da biologia no sentido do entendimento das reações moleculares químicas que neles ocorrem. A biotecnologia, ao favorecer este conhecimento, permitindo por exemplo a obtenção de proteínas humanas em quantidade suficientes para serem analisadas em sua estrutura molecular, abre possibilidades de desenvolvimento racional de novas drogas tanto por síntese quanto por biotecnologia, e mais especificamente engenharia genética. Assim, a biotecnologia aparece tanto como um paradigma utilizado industrialmente (na produção de vacinas, de proteínas humanas, etc.) quanto como um meio (ou uma ferramenta) que facilita o desenvolvimento de farmacêuticos por outros paradigmas. Neste último caso, sua utilização situa-se mais no campo científico (ou de P&D) enquanto conhecimento que leva à obtenção planejada de dro-

gas com recurso a outras tecnologias (*).

Na realidade, o que parece ocorrer, e que procuramos evidenciar no tópico 1 deste capítulo, é uma tendência mais geral de transformação dos paradigmas tecnológicos empregados no setor farmacêutico provocada pelos avanços no conhecimento científico que abriam possibilidades de substituição da abordagem empírica (se bem que assentada nos conhecimentos científicos vigentes) do processo de geração de novas drogas para uma abordagem racional e planejada. No caso da biotecnologia a transformação parece ser mais radical em função da possibilidade totalmente inédita de manipulação programada dos seres vivos para uso na produção industrial, alterando-se tanto o padrão de pesquisa sob o qual assenta-se o processo de inovação quanto a própria tecnologia empregada nos processos produtivos (**).

Tentando pensar mais concretamente o campo de aplicação dos paradigmas de síntese e de biotecnologia, pode-se inferir, no contexto atual das perspectivas tecnológicas, que sempre que for possível produzir uma substância farmacêutica - com uma estrutura molecular simples - por síntese química, esta o será, porquanto, em termos genéricos (e comportando exceções), as rotas sintéticas são menos complexas e mais flexíveis, sujeitando-se a toda uma gama de manipulações moleculares marginais, que permitem maior potencial de desenvolvimento de produtos e de adequação dos processos empregados. O trabalho com organismos vivos (bactérias, por exemplo), mes

(*) Poderíamos citar diversas outras áreas de complementariedade entre os dois paradigmas favorecidas pelas inovações recentes. Uma das mais promissoras tem sido o emprego de anticorpos monoclonais para o transporte de drogas químicas direta e especificamente para os tecidos afetados, o que é crucial, por exemplo, no tratamento do câncer (vide tópico 2).

(**) Somente para esclarecer este ponto, note-se que nos segmentos que utilizam síntese química os processos empregados nas reações são os clássicos mesmo que a identificação da molécula ativa tenha sido efetuada pela nova abordagem racional de P&D. Neste caso, a inovação ocorre no processo de P&D mas não na tecnologia utilizada na produção industrial.

mo quando o emprego da engenharia genética é factível, tornando possível sua manipulação para fins determinados, geralmente envolve um maior grau de imponderabilidade (qual será o comportamento efetivo da bactéria manipulada em termos da produção dos produtos desejados, de seu rendimento, de sua estabilidade?) e rigidez, havendo um "gap" maior entre a concepção do processo e do agente biológico e o "scale-up" e a produção industrial biotecnológica propriamente dita (*).

Para ilustrar a preferência pelas tecnologias de síntese, quando factíveis, vejamos um exemplo relacionado com a tecnologia dos receptores. Descobriu-se que somente uma pequena parte das complexas moléculas protéicas das enzimas são responsáveis pelas reações metabólicas quando em contato com a membrana (também protéica) externa receptora das células. Com isto abriu-se a possibilidade de, ao invés de produzir a própria enzima por engenharia genética, produzir somente o pequeno segmento que estimula (ou que inibe) as reações através de procedimentos mais simples de síntese química. Neste caso, a biotecnologia é utilizada nas atividades de P&D, propiciando a obtenção em maior escala das proteínas receptoras e, deste modo, permitindo o seu estudo e o desenvolvimento de drogas químicas que estimulam (ou inibem) as reações metabólicas de modo semelhante às enzimas humanas (The Economist, 1987 e Goldstein, 1987).

Assim sendo, podemos esperar o predomínio da biotecnologia nos grupos de produtos nos quais os processos de síntese não são técnica e economicamente possíveis. Obviamente, esta relativa complementariedade geral não exclui necessariamente a "competitividade" entre os dois paradigmas em grupos específicos de produtos. Como vimos no Capítulo II, a competição na indústria farmacêutica se dá pela gera-

(*) Não estamos aqui considerando a possibilidade, talvez factível num prazo ainda totalmente indeterminado, de obter-se um tal avanço no conhecimento biológico-molecular que permita tratar os processos bioquímicos de forma semelhante (e quem sabe indistinta) aos processos de síntese química.

ção de novos produtos ou mesmo de novas classes terapêuticas. Assim, a geração de um novo produto biotecnológico para o qual as rotas de síntese não se aplicam pode implicar um impacto concorrencial negativo para outros produtos relativamente substitutos (sulfas e antibióticos, antivirais e vacinas, etc.) produzidos por síntese. Nestas situações, a competição não se dá entre os paradigmas utilizados na produção de um mesmo produto, mas sim entre os paradigmas utilizados na produção de diferentes produtos. Não obstante, mesmo reconhecendo esta possibilidade, o que se quer enfatizar é que não há nenhuma evidência que permita inferir a substituição, mesmo que lenta e gradual - ou a mudança no peso relativo -, do paradigma de síntese pelo biotecnológico, ainda mais que a transformação propiciada pela nova abordagem racional impacta ambos.

As recentes inovações no paradigma biotecnológico que abriram possibilidades de sua transformação - não sendo, portanto, inovações "rotineiras" ao longo das trajetórias tecnológicas vigentes anteriormente - tendem a exercer um impacto mais efetivo, dentro de um horizonte de tempo no qual podem ser formadas determinadas expectativas, nos segmentos da indústria farmacêutica que já empregam processos biotecnológicos tradicionais (biofármacos, imunobiológicos, reagentes para diagnóstico, dentre outros) ou nos grupos de produtos constituídos por proteínas humanas antes não disponíveis industrialmente ou somente obtidas por procedimentos extrativos relativamente artesanais ou rudimentares (hormônios, componentes do sistema imunológicos, hemoderivados, enzimas, entre outros grupos de proteínas), além de outras áreas mais específicas já citadas anteriormente. Assim, específicas a "revolução" associada às novas biotecnologias, e em particular à engenharia genética, apresenta um potencial de transformação primordialmente voltado para os segmentos que por sua natureza relacionam-se com produtos e/ou processos de origem biológica, cuja complexidade das moléculas (em termos de seu peso molecular, por exemplo) e das reações químicas não permite

o emprego de rotas sintéticas.

Não obstante, mesmo neste conjunto de segmentos biotecnológicos em saúde não é provável uma disseminação linear e predomínio generalizado da nova abordagem racional e molecular associada à engenharia genética em todos os grupo de produtos. Ao contrário do verificado nas indústrias com base técnica microeletrônica, onde os circuitos integrados, os "chips", conferem uma determinada homogeneidade tecnológica ao conjunto dos setores impactados que compartilham uma mesma linguagem universal voltada para o tratamento e manipulação das informações para diversas finalidades (Erber, 1983), no caso da nova biotecnologia, talvez (mas não certamente) pelo seu estágio de gestação, não se verifica uma homogeneidade tão marcada conferida por uma tecnologia central que permeie o conjunto das bio técnicas. A manipulação genética pela tecnologia do DNA recombinante, a despeito de, à semelhança do verificado no paradigma microeletrônico, relacionar-se com a utilização de uma linguagem universal (o código genético) comum a todos os seres vivos, podendo a princípio ser disseminada para o conjunto dos segmentos produtivos que utilizam agentes biológicos, ainda encontra sérios limites para ser utilizada em diversas áreas (por exemplo, em seres superiores). No campo da saúde, diversos grupos de substâncias - como os biofármacos com baixo peso molecular, cuja biossíntese envolve a ação de múltiplos genes e enzimas, a exemplo dos antibióticos, que certamente constitui-se o principal grupo de produtos biotecnológicos - ainda não demonstraram potencial efetivo de desenvolvimento com recurso à engenharia genética (vide tópico 2). Outras substâncias mesmo sendo possível uma nova abordagem, têm demonstrado viabilidade econômica bem superior com recurso às tecnologias tradicionais (alguns autores têm citado neste caso a produção de insulina: vide Cassiolato e Anciães, 1984).

É verdade que na fase atual de gestação do novo paradigma biotecnológico seria natural a convivência de abordagens e técnicas novas e tradicionais por um período relativamente longo até que se atinja uma maior maturidade do paradigma novo com a definição mais precisa das trajetórias tecnológicas a serem perseguidas. Todavia, reconhecer a natureza progressiva e gradual do processo de mudança tecnológica e a competitividade e convivência entre as novas e tradicionais tecnologias, como o faz Rosenberg (1976, vide Capítulo I), não significa adotar uma postura determinista e inferir que é só "uma questão de tempo" o predomínio da abordagem molecular e da engenharia genética como base do paradigma biotecnológico. Isto seria tão errôneo quanto afirmar que a tendência a longo prazo é a da superação definitiva do paradigma biotecnológico pelo paradigma de síntese química em decorrência dos fatores citados acima, que tornam este último predominante num maior número de segmentos farmacêuticos. A incerteza deve ser assumida com todas as suas conseqüências. No momento atual o que se pode prever é a convivência de diferentes abordagens e de diferentes tecnologias (cultura de tecidos e de microorganismos, fermentações, procedimentos clássicos de manipulação e seleção, hibridomas, engenharia genética, etc.) dentro de um paradigma biotecnológico que passa por um processo, ainda indefinido, de transformação. Se seria errôneo contrapor o paradigma biotecnológico ao sintético, um erro mais grosseiro seria contrapor as novas biotecnologias às tradicionais, posto que além das complementariedades existentes, como mencionado no caso da engenharia genética e das tecnologias de fermentação, ainda não existe uma definição clara de uma possível hierarquia entre as distintas tecnologias pertencentes ao novo paradigma biotecnológico.

Em suma, do ponto de vista tecnológico o impacto das recentes inovações em biotecnologia não são excludente nem com relação ao paradigma de síntese nem com relação ao tradicional paradigma

ma biotecnológico. Trata-se, isto sim, de um conjunto de inovações não-lineares em relação às tradicionais trajetórias tecnológicas (onde verificam-se, por exemplo, inovações "normais" em produtos na direção das trajetórias naturais de progresso técnico) que implicaram a emergência de um novo paradigma biotecnológico (ou a transformação do paradigma tradicional, a distinção é meramente semântica) que comporta novas direções de progresso técnico assentadas sobre uma base racional e molecular totalmente inédita, mas que não exclui as abordagens e as biotécnicas tradicionais.

Concluindo, podemos caracterizar as inovações recentes em biotecnologia como uma revolução tecnológica no sentido Kuhniano, na medida em que significa uma ruptura com o padrão normal de progresso técnico associado à utilização do tradicional paradigma biotecnológico em saúde. Todavia, ao contrário das revoluções tecnológicas "clássicas" nas quais se verifica o surgimento de novas lideranças empresariais, a transformação das estruturas industriais e a superação dos paradigmas tecnológicos tradicionais - caracterizando um processo Schumpeteriano de destruição criadora, como verificado na revolução tecnológica que deu origem à moderna indústria farmacêutica (vide Capítulo II)-, a atual revolução biotecnológica apresenta-se de forma bastante conservadora na medida em que seu virtual "sucesso" constitui-se um fator de fortalecimento da liderança das grandes firmas farmacêuticas e das características básicas da estrutura industrial e do padrão de competição vigente, e que seu impacto na base técnica setorial ocorre de forma complementar e interativa com relação aos demais paradigmas utilizados. Como elementos explicativos deste impacto conservador podemos indicar tanto a própria história da indústria que deu origem a um oligopólio estável cientificamente baseado com capacidade, cumulativa, de gerar novas tecnologias e de estar atualizado frente aos avanços científicos e tecnológicos, quanto a natureza do novo paradigma

que não leva a uma alteração substantiva nas características gerais do progresso técnico na área farmacêutica (vínculos estreitos com o conhecimento científico, diferenciação de produtos, cumulatividade e apropriabilidade).

Para os países e indústrias menos capacitados (como o Brasil), que já perderam a primeira revolução tecnológica que permeou o dinamismo da indústria farmacêutica no pós-guerra, as inovações em biotecnologia - e as que estão ocorrendo no âmbito de outros paradigmas - contribuem no sentido de aumentar as assimetrias já existentes em relação aos países desenvolvidos, implicando novos desafios. Uma estratégia de capacitação na área tem necessariamente de considerar as características estruturais de atraso da indústria farmacêutica instalada - ou seja, a base industrial sobre a qual os desenvolvimentos em biotecnologia podem ocorrer - e os condicionantes da absorção e mesmo da geração de novas biotecnologias. Note-se que, além da problemática industrial e competitiva que envolve a área, a questão da biotecnologia para os países menos desenvolvidos também é crucial em decorrência da natureza dos segmentos farmacêuticos impactados, que geralmente apresentam uma importância estratégica para a saúde pública, como é o caso dos imunobiológicos, reagentes para diagnóstico, hemoderivados e antibióticos, dentre outros grupos de produtos.

Na parte seguinte deste trabalho analisaremos a situação da biotecnologia em saúde no Brasil, tentando indicar suas potencialidades, limitações e os elementos centrais que precisariam ser enfatizados numa estratégia de capacitação, à luz do referencial mais geral da estruturação mundial da indústria farmacêutica e da evolução da trajetória biotecnológica nos países desenvolvidos.

PARTE III

BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE NO BRASIL (*)

(*) Para a obtenção de informações apresentadas nos Quadros 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26 e 28 e na Tabela 28 desta Parte foi de grande valia o levantamento de campo realizado no âmbito das atividades desenvolvidas para a elaboração do Relatório de Pesquisa "Condicionantes do Avanço Tecnológico em Saúde: Biotecnologia e Química Fina" (Fiocruz, 1989).

Capítulo IV

Caracterização da Indústria Farmacêutica no Brasil

Introdução

Como o desenvolvimento da biotecnologia em saúde no Brasil em bases produtivas condiciona-se pelo contexto econômico e tecnológico associado à indústria farmacêutica local, torna-se absolutamente fundamental analisarmos as características básicas de sua evolução no país. Em decorrência das peculiaridades econômicas e institucionais que caracterizaram sua conformação, a indústria local apresenta um maior grau de segmentação relativamente ao verificado nos países desenvolvidos, de modo que alguns grupos de produtos apresentam uma dinâmica própria muito diferenciada, verificando-se espaços econômicos com um grau de autonomia relativamente grande - que em alguns casos poderiam ser tratados como mercados individualizados - como: medicamentos, fármacos, imunobiológicos, hemoderivados, reagentes para diagnóstico, etc. Neste capítulo focalizaremos o núcleo central da indústria associado aos segmentos de fármacos e medicamentos que possuem uma dinâmica estreitamente interrelacionada. Os segmentos particulares que possuem importância estratégica no caso da biotecnologia (notadamente biofármacos, imunobiológicos, reagentes biológicos para diagnóstico e hemoderivados) serão analisados no Capítulo seguinte (*).

(*) A referência básica, não superada, para a caracterização da indústria farmacêutica brasileira é o trabalho de Frenkel et alii (1978) - "Tecnologia e Competição na Indústria Farmacêutica Brasileira". Os trabalhos posteriores voltaram-se sobretudo para a atualização das informações fornecidas pela referida pesquisa ou para o aprofundamento de algum aspecto particular da indústria, a exemplo dos trabalhos de Kupfer (1985), Salles Filho et alii (1985), Frenkel & Ortega (1985) e Gadelha (1986). Este último, de minha autoria, foi utilizado livremente (se bem que bastante modificado) na realização deste Capítulo, que procura tão somente sumariar os principais elementos fornecidos pela literatura mencionada, permitindo caracterizar a estruturação da indústria no país a fim de que possamos apreender os condicionantes ambientais mais gerais do desenvolvimento industrial da biotecnologia em saúde. Sendo assim, os leitores que já possuem um conhecimento adequado das características gerais do setor farmacêutico podem passar diretamente ao Capítulo V que trata especificamente dos segmentos biotecnológicos.

1. Evolução Histórica: A Conformação ao Novo Padrão Internacional

A partir do início da 2ª Guerra Mundial a indústria farmacêutica brasileira passou a ganhar a conformação que a caracteriza atualmente, seguindo proximamente o padrão evolutivo internacional, se bem que de modo dependente, como veremos adiante. Anteriormente, a produção (e comercialização) era realizada de forma artesanal e familiar (em boticas) por pequenas empresas nacionais e baseava-se em extratos naturais vegetais e em produtos minerais. O maior avanço a que se chegara, já no início do século, dava-se na área dos produtos biológicos, notadamente em soros e vacinas. Papel destacado tiveram os institutos oficiais, como o Instituto Oswaldo Cruz (1900) e o Instituto Butantã (1899) que, seguindo o modelo de instituições de pesquisas biomédicas internacionais - sobretudo o Instituto Pasteur -, realizavam tanto atividades de pesquisa quanto produtivas, fornecendo a base científica e tecnológica sobre a qual avançava a produção local de imunobiológicos. Nesta fase, a transferência de tecnologia dos grandes centros de pesquisa dos países desenvolvidos era relativamente fluida, confundindo-se muitas vezes com os acordos gerais de cooperação científica.

As substanciais transformações qualitativas pelas quais a indústria farmacêutica dos países avançados passou desde os anos 30, fruto da emergência dos novos paradigmas tecnológicos em saúde (vide Parte anterior), vieram a alterar completamente, num curto espaço de tempo, o cenário da indústria nacional. Em consequência do movimento geral de internacionalização das firmas americanas e europeias no pós-guerra e em particular das grandes empresas farmacêuticas líderes (novas ou reestruturadas), que iniciaram um ciclo de expansão sem precedentes baseadas em novos padrões competitivos e tecnológicos e num ritmo inovativo intenso que durou quase 2 décadas, a indústria farmacêutica local tornou-se fortemente internacionalizada (das 20 maiores firmas americanas atuantes no Brasil até

1975, 14 entraram após 1945 - Frenkel et alii, 1978).

Isto levou a indústria local a adquirir um novo perfil, adequando-se, a partir das condições peculiares da economia e da política governamental brasileira, ao padrão de competição (por diferenciação de produtos), à nova linha de produtos e à revolucionária base científica e tecnológica vigente ao nível internacional. Para as filiais das firmas multinacionais, mesmo as já instaladas há muito tempo, esta adequação era natural na medida em que eram suas próprias matrizes que estavam determinando e liderando o processo de transformação da estrutura industrial; já com relação às firmas nacionais, este processo era exógeno e elas não tinham a opção de "ficar aonde estavam" diante da ameaça inquestionável de serem varridas do mercado - como efetivamente foram - em função do potencial (cumulativo) de inovações em produtos - infinitivamente superior -, das estratégias competitivas e do porte das grandes empresas internacionais. A opção era retirar-se do mercado (ou vender-se) ou realizar um enorme esforço de adaptação, geralmente inatingível para estas empresas em decorrência das descontinuidades tecnológicas e de "marketing" características da nova indústria. Esta problemática sem dúvida determinou a desnacionalização do setor em conjunto com outros fatores de natureza institucional, particularmente a política de incentivo ao capital estrangeiro.

A conformação da indústria farmacêutica local aos padrões internacionais, porém, não implicou uma homogeneização em relação à estrutura tecnológica e produtiva vigente nos países mais desenvolvidos. De acordo com um estudo de Katz (1984), é possível distinguir 4 estágios de desenvolvimento do setor de acordo com as características específicas de cada região ou país, a saber:

- 1) É o estágio típico dos países desenvolvidos que, em

geral, apresentam um elevado nível de capacitação em todas as diferentes etapas tecnológicas da produção farmacêutica, constituindo-se sede de matrizes de grandes empresas inovadoras da indústria. Além dos medicamentos finais e outros produtos formulados, grande parte das necessidades de substâncias ativas são supridas por produção local verticalizada e as atividades de P&D, mesmo as mais básicas, custosas e arriscadas, são realizadas num nível e abrangência bastante extensos. Note-se que a produção destes países não é organizada de forma autárquica, sem relações comerciais; mas sim que, do ponto de vista de capacitação econômica e tecnológica, possuem um elevado grau de autonomia. Finalmente, também apresentam um conjunto de condições favoráveis, tais como: infra-estrutura, pública e privada, em ciência e tecnologia, autonomia na produção de máquinas e equipamentos sofisticados e um aparato institucional público setorial eficiente.

ii) Hierarquicamente situado logo abaixo do estágio mais avançado, os países pertencentes a este grupo - que inclui o Brasil, México e Argentina - caracterizam-se por apresentarem um elevado estágio de desenvolvimento na etapa de produção de medicamentos finais, equiparável a dos países mais avançados, e por serem dependentes de importação de matérias-primas básicas (princípios ativos) e da tecnologia internacional, já que as atividades de P&D relacionadas a novas moléculas ativas (fármacos) são praticamente inexistentes. Todavia, é possível a existência de uma produção razoável de fármacos tradicionais, tanto por síntese química quanto por fermentação (notadamente antibióticos), baseada na difusão internacional de tecnologia. É comum ainda a estes países a existência de uma razoável infra-estrutura científica e tecnológica, produtiva (indústria de bens de capital e de química de base desenvolvidas) e estatal que favorecem a implantação e desenvolvimento do setor, se bem que em geral sejam insuficientes do ponto de vista das ativi-

dades de P&D e produção industrial de fármacos.

iii) À diferença do estágio anterior, os países deste grupo apresentam uma importação de medicamentos não desprezível. Praticamente importam todas as suas necessidades de matérias-primas ativas, à exceção de alguns fármacos sintéticos bem pouco sofisticados, e apresentam uma infra-estrutura científica, tecnológica, econômica e pública ainda incipiente.

iv) Fazem parte deste estágio os países que não produzem nem sequer medicamentos. Eles são completamente dependentes de importações.

Enquadrando-se como um país do segundo estágio, a conformação da indústria farmacêutica brasileira (bem como a de outros países menos desenvolvidos) aos padrões internacionais não implicou nem sua integração vertical, na direção da etapa química-farmacêutica, nem sua autonomia na etapa tecnológica mais importante: a de P&D de novos princípios ativos. Resta então a questão de quais seriam as razões determinantes deste desenvolvimento dependente.

Kupfer (1985) indaga se a passagem para um estágio mais avançado de desenvolvimento seria natural ou se, ao contrário, enfrentaria obstáculos estruturais. Ou seja, a passagem da indústria farmacêutica do segundo para o primeiro estágio dependeria apenas do tempo, de acordo com o ritmo de progresso econômico do país, ou requeriria forças exógenas que permitissem superar entraves não removíveis por um desenvolvimento setorial natural?

O ritmo de expansão da economia brasileira no pós-guerra, com crescente integração e diversificação da estrutura indus-

trial, e em particular o desenvolvimento de setores importantes no encadeamento com o ramo químico-farmacêutico, como o de bens de capital e o de química de base, assim como a própria expansão da indústria farmacêutica na área de medicamentos - que pode ser depreendida do fato da produção do setor ter quase sextuplicado entre 1950 e 1970 e da posição que o Brasil adquiriu no mercado latino-americano e mundial (capitalista), de primeiro e sétimo lugar, respectivamente, com um faturamento que em 1975 ultrapassara US\$ 1 bilhão e que atualmente situa-se em torno de US\$ 1,9 bilhões (Tabela 14) - permitem-nos descartar a hipótese de que a integração e autonomia tecnológica do setor só dependem de um maior grau de desenvolvimento econômico e setorial (Kupfer, 1985).

TABELA 14

EVOLUÇÃO DO FATURAMENTO NO SETOR FARMACÊTUCO

ANOS	US\$ MILHÕES (*2)
1969	419
1970	446
1971	488
1972	575
1973	751
1974	894
1975	1.120
1976	1.260
1977	1.368
1978	1.478
1979	1.535
1980	1.529
1981	1.847
1982	2.013
1983 (*1)	1.472
1984 (*1)	1.443
1985 (*1)	1.584
1986 (*1)	1.680
1987 (*1)	1.915

FONTE: 1969/1979 - Indústria Farmacêutica Latino Americana, Abril 1983, apud CDI/GS-III (1988).
1980/1987 - ABIFARMA. apud CDI/GS-III (1988).

(*1) os medicamentos éticos representam cerca de 91% desse total.

(*2) não está embuído o faturamento das empresas do setor veterinário.

A dependência de importações e a falta de autonomia tecnológica da indústria farmacêutica brasileira explicam-se pela lógica das estratégias competitivas e tecnológicas das empresas inovadoras multinacionais que, através de sua liderança, moldaram a estrutura da indústria local, tornando-se amplamente hegemônica já em 1960, quando sua participação no mercado superava a 70% (vide Figura 9 adiante).

Por que estas empresas líderes multinacionais não levaram a cabo a integração local de todas as etapas de cadeia produtiva do setor? A estratégia de expansão das filiais tem de ser analisada de forma articulada com as diretrizes gerais estabelecidas pelas matrizes farmacêuticas. A estratégia de integração, em função das características do padrão de competição e da base técnica setorial, move-se de acordo com as características de cada mercado e país, dentro do objetivo geral de manter e ampliar as lideranças conquistadas e de maximizar o crescimento nos mercados locais.

A menos que surgissem outros fatores exógenos, a estratégia mais adequada das empresas farmacêuticas multinacionais nos países do segundo estágio era, de um lado, exercer o controle sobre o mercado através da produção e comercialização de produtos formulados (medicamentos) de modo a potencializar sua expansão e a garantir sua liderança e hegemonia relativamente a possíveis firmas nacionais copiadoras (com base na oferta internacional de fármacos e no não-reconhecimento de patentes em saúde) pelo domínio do segmento final da indústria - para o que foi fundamental a montagem de complexas estruturas de "marketing" análogas à existente nos países desenvolvidos. De outro lado, dispunham de um eficiente complexo de P&D e produção industrial de matérias-primas farmacêuticas localizados nos países desenvolvidos, objetivando aproveitar ao máximo as vantagens cumulativas da concentração regional destas atividades

(avançada infra-estrutura pública, privada e acadêmica ligada às atividades científicas, tecnológicas e produtivas; não-duplicação dos esforços de P&D e de produção industrial; aproveitamento de possíveis economias de escala e de escopo; etc.) e podendo distribuir mundialmente, de acordo com as necessidades competitivas de cada mercado local, as diferentes substâncias ativas desenvolvidas que constituem-se a base da diferenciação da produção.

Deste modo, existe uma lógica empresarial da não integração, determinada pelas características gerais das estratégias competitivas das grandes firmas farmacêuticas líderes nos distintos mercados nacionais. Além do mais, esta estratégia permite que sejam exploradas em larga escala todas as vantagens que as firmas multinacionais obtêm nas relações comerciais entre matriz e filial, notadamente o poder de manipulação dos preços dos fármacos importados ("preços de transferência") pelas firmas locais de acordo com a política das matrizes (Frenkel, et alii, 1978) (*).

Esta argumentação parte do pressuposto de que inexistem requerimentos técnicos ou econômicos para a integração. Esta hipótese é razoável, inclusive para diversos setores da química fina, tendo-se em conta que a produção química ou biotecnológica de produtos ativos e a de produtos formulados finais são completamente distintas quanto à base técnica e à natureza das operações envolvidas (processamento químico e transformação física, respectivamente) e que os produtos são comercializados em pequenas quantidades (em relação à petroquímica, por exemplo), com um alto valor unitário, não havendo, portanto, custos de transporte muito expressivos (**).

(*) Esta política de manipulação dos preços dos fármacos importados - sobrefaturando ou subfaturando-os - é um poderoso instrumento para burlar as restrições legais vinculadas às remessas e pagamentos de lucros, dividendos, tecnologia, etc., existentes nos países em que se instalam e, inclusive, para burlar o objetivo de renda em seus países de origem.

(**) Mesmo as empresas integradas atuantes nos países desenvolvidos possuem divisões distintas para a etapa química ou biotecnológica e para a etapa de formulação.

Por outro lado, supôs-se também na análise da estratégia perseguida pelas multinacionais, um quadro "ideal" - efetivamente verificado no Brasil até a metade da década de 70 - onde inexistem fatores exógenos indutores da integração, tais como política industrial setorial e/ou estratégias ativas de empresas nacionais ou empresas "independentes" com projetos para produzir fármacos internamente. É importante acentuar que havendo possibilidade concreta de proliferação de iniciativas empresariais para produzir matérias-primas farmacêuticas, as filiais estrangeiras se apresentariam para produzir os intermediários elas mesmas, integrando-se ao menos parcialmente, a fim de não perderem o controle sobre o mercado, além de não se verem na obrigação de comprá-los de outras empresas (*). Nesta situação hipotética poderia surgir um novo estágio de desenvolvimento no qual somente as atividades de P&D de novos princípios ativos ficariam concentradas de forma absoluta nos países desenvolvidos (voltaremos a esta questão no tópico final deste capítulo).

Finalmente, o outro grupo de agentes atuantes no mercado farmacêutico local, as empresas nacionais públicas e privadas de pequeno e médio porte - que respondem aproximadamente por 3,5% e 11,5% do faturamento respectivamente (Alanac, 1988) - não possuem a menor possibilidade de gerar novos princípios ativos endogenamente em decorrência da indivisibilidade (exigência de um nível mínimo de gastos) e da cumulatividade associadas à realização destas atividades (vide parte anterior). Com relação à produção de matérias-primas com base na difusão internacional de tecnologia (não havendo patentes a atividade de cópia dos processos existentes é factível para empresas de menor porte e capacitação), o controle do mercado final de medicamentos pelas multinacionais torna as iniciativas lo-

(*) Um exemplo concreto desta situação é o caso da filial da Rhône-Poulenc no Brasil, que se dispôs a produzir o ácido acetilsalicílico após uma empresa nacional ter anunciado seus planos de fabricação deste intermediário (Carbonor).

cais de alto risco, dificultando (mas não impossibilitando) o surgimento de iniciativas de empresas nacionais.

Concluindo este tópico, podemos afirmar que, frente ao processo de destruição criadora verificado internacionalmente e por intermédio das empresas que o tinham liderado, reproduziram-se no Brasil - em condições específicas - as características estruturais e do padrão competitivo vigentes internacionalmente na indústria farmacêutica. Assim sendo, a indústria farmacêutica local constituiu-se como um oligopólio diferenciado internacionalizado baseado na ciência - tomando esta última característica no contexto das articulações tecnológicas estabelecidas no interior das firmas multinacionais (entre matrizes e filiais) instaladas no Brasil - que, em decorrência das especificidades associadas ao seu padrão internacionalizado de implantação, apresenta como peculiaridades a elevada dependência de importação de princípios ativos e das inovações geradas nos países desenvolvidos e a plena hegemonia do capital estrangeiro no mercado nacional.

2. Características Estruturais

Neste tópico procuraremos apresentar alguns indicadores encontrados na literatura sobre a indústria farmacêutica que permitem caracterizar mais precisamente sua estruturação no Brasil - embasando concretamente as considerações gerais efetuadas no item anterior - e aprofundar a análise dos aspectos mais relevantes e específicos de seu padrão local de desenvolvimento.

2.1. O Mercado Nacional: auto-suficiência em medicamentos e dependência de fármacos

As características da evolução da indústria farmacêutica no Brasil descritas acima permitem compreender a expansão da produção nacional de medicamentos e a dependência de importações de matérias-primas. Quanto aos medicamentos, a oferta interna praticamente supre todo o mercado nacional. Conforme a Tabela 15, as importações apresentam uma participação bastante reduzida, em torno de 1% do faturamento do setor (*). Note-se que o grande salto da oferta interna deu-se num curto período de tempo ao longo da década de 1950, na qual convergiram a tendência à internacionalização do oligopólio farmacêutico e as medidas de estímulo governamental ao capital estrangeiro (Instrução 70 da Sumoc, etc.). Entre 1953 e 1960 a participação das importações no consumo decaiu de 70% para 2% (Codetec, 1988) evidenciando que a mudança estrutural ocorrera nesta década.

Comparando-se as importações de medicamentos no conjunto das importações farmacêuticas também evidencia-se sua pouca expressões em contraste com a significativa participação dos fármacos e intermediários. De acordo com a Tabela 16 elas situam-se na

(*) Mesmo se levássemos em conta a importação incensada, a participação não atingiria sequer 2% do faturamento.

TABELA 15PARTICIPAÇÃO DAS IMPORTAÇÕES NO FATURAMENTO DA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA (MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO)

ANO	(US\$ Milhões)		
	FATURAMENTO (1)	IMPORTAÇÕES (2)	2/1 (%)
1983	1.472	11,3	0,76
1984	1.443	10,5	0,72
1985	1.584	15,7	0,99
1986	1.680	17,0	1,01
1987	1.915	17,0	0,89

FONTE: Tabela 14 e dados sobre importação de medicamentos para uso humano do GS-III/CDI, 1988.

TABELA 16IMPORTAÇÕES DO SETOR FARMACÊUTICO (USO HUMANO)

	1983	%	1984	%	1985	%	1986	%	1987	%
Fármacos	166,4	71,0	145,4	65,6	162,9	66,4	199,3	66,4	232,5	66,4
Intermediários	56,7	24,2	65,6	29,6	66,6	27,2	83,7	27,9	100,5	28,7
Medicamentos	11,3	4,8	10,5	4,7	15,7	6,4	17,0	5,6	17,0	4,9
Total	234,4	100,0	221,5	100,0	245,2	100,0	300,0	100,0	350,0	100,0

FONTE: ABIFARMA, CACEX, CDI, apud GS-III/CDI, 1988.

faixa de 5% do total, com o que os fármacos e intermediários respondem, em conjunto, por cerca de 95% das importações requeridas pelo setor.

Especificamente com relação aos fármacos e intermediários, verifica-se uma elevada dependência da oferta interna quanto às importações. A Tabela 17 compara o valor da produção com o valor da importação internada, que é o dado relevante se queremos avaliar a insuficiência da produção interna no total da oferta e não somente o impacto das importações na balança comercial. Assim, verifica-se que 49% da oferta (o termo consumo utilizado na tabela não é apropriado pois inclui as exportações) é suprida por importações. Se levarmos ainda em consideração o valor internado dos intermediários importados - que estão incorporados no valor da produção - chega-se a uma participação mais reveladora do peso das importações (68%). Ou seja, do valor total ofertado internamente em 1986, somente 32% foi gerado por empresas instaladas no país.

TABELA 17

PARTICIPAÇÃO DA PRODUÇÃO E DA IMPORTAÇÃO NA OFERTA INTERNA DE FÁRMACOS (INCLUI USO VETERINÁRIO) - 1986 *1

DISCRIMINAÇÃO	US\$ MILHÕES	PARTICIPAÇÃO (%)
Valor da produção	417,5	51,1
Valor da importação internada *2	399,0	48,9
Valor do consumo	816,5	100,0
Relação importação internada inclusive intermediários *2 / consumo		68,4

FONTE: CDI/GS-III (1988)

*1 não foram consideradas as exportações

*2 cálculo da importação internada
CIF = 1,0895 FOB

Imposto de importação (II) = 30% CIF

IOF = 15% FOB

Despesas aduaneiras (DA) = 8% CIF

Valor da importação internada = CIF + II + IOF + DA = 1,6535 (valor subestimado pois existem outros custos internos).

Observe-se que existem indicações de que o valor da produção de fármacos destina-se em sua maior parte, excluindo as exportações, ao consumo cativo das empresas também produtoras de medicamentos (vide CDI/GS-III, 1986, p.104). Isto indica que a tendência internacional de produção integrada, como forma de garantir a apropriação do potencial de lucros decorrentes da venda direta ao mercado consumidor e autonomia e segurança das empresas frente a possíveis riscos comerciais ou de abastecimento de matéria-primas (na venda ou na disponibilidade de fármacos, respectivamente), também está se verificando na incipiente produção local de matérias-primas farmacêuticas.

2.2. Internacionalização e Desnacionalização da Indústria

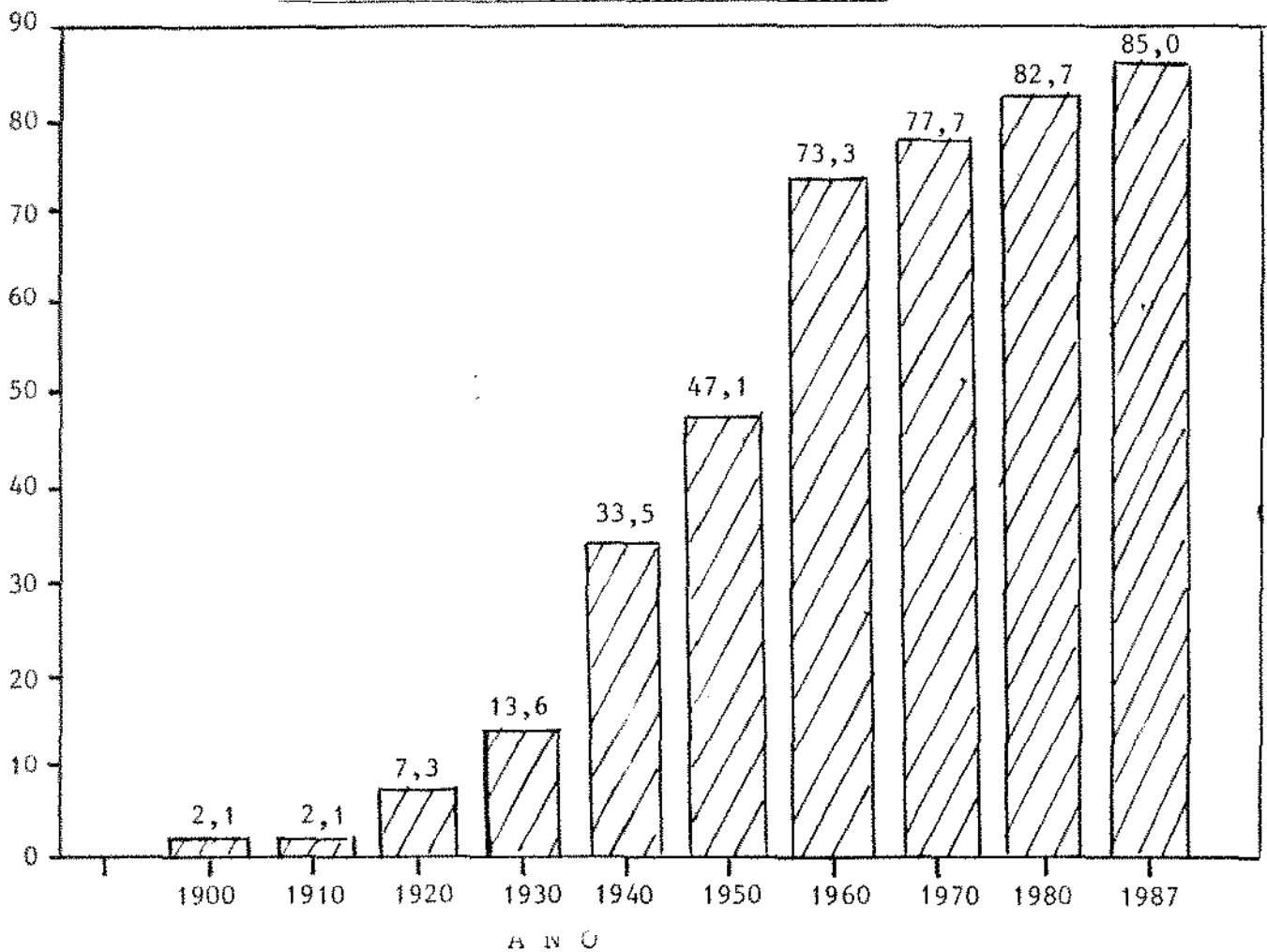
Como mencionado, a internacionalização da indústria foi acompanhada por uma crescente desnacionalização no pós-guerra, fruto da incapacidade das empresas nacionais se adequarem aos novos padrões competitivos e tecnológicos emergentes, além da confluência de fatores de natureza política-institucional que favoreceram relativamente o capital estrangeiro. Como mostra a Figura 9, a ascensão da participação das empresas estrangeiras no mercado local de medicamentos foi espantosa e crescente ao longo de todo o século, se bem que sua hegemonia só tenha sido atingida durante a década de 50, em simultâneo à brutal redução das importações comentada anteriormente (*).

Note-se que dos aproximadamente 470 laboratórios atuantes no mercado farmacêutico final, somente 71 são de propriedade es

(*) Não foram utilizados os dados do CDI/GS-III (1988) para o período 1962/1987, que apresentam uma participação do capital estrangeiro um pouco inferior, entre 75% e 80%, porque os dados apresentados pelo mesmo organismo em diferentes relatórios anuais são divergentes e mesmo no relatório de 1988 as citações encontradas no corpo do texto (p:92) diferem dos dados apresentados em forma tabular (n:93). Não obstante apesar da pequena diferença estatística, a mudança de fonte não alteraria as considerações gerais efetuadas neste capítulo.

trangeira, segundo o CDI/GS-III (1988). Assim, poliferam algumas centenas de laboratórios nacionais, dos quais somente entre uma e duas dezenas possuem alguma expressão de mercado, ao lado de um número bem menor de laboratórios estrangeiros que controlam a parcela mais substancial do mercado, sendo que a liderança geralmente cabe às filiais das grandes empresas farmacêuticas multinacionais (vide Quadro 16 adiante). Mesmo os maiores laboratórios nacionais foram progressivamente deixando de constar na lista dos 20 maiores segundo o faturamento, seja por um processo de queda relativa nas vendas ou pela transferência do controle acionário para grupos estrangeiros. Enquanto em 1957 cinco laboratórios nacionais constavam na lista dos 20 maiores (Frenkel et alii, 1978), em 1985 não havia mais nenhum (Salles Filho et alii, 1985).

FIGURA 9
EVOLUÇÃO DA PARTICIPAÇÃO DAS EMPRESAS
ESTRANGEIRAS NO MERCADO NACIONAL



FONTE: CODETEC (1988) e ALANAC (somente o dado referente ao ano de 1987).

Quanto ao segmento de fármacos, a pequena produção interna também é fortemente desnacionalizada, uma vez que o controle do mercado final de medicamentos pelas subsidiárias e as vantagens de natureza tecnológica que possuem constituem-se elementos estratégicos que garantem o seu predomínio na produção de princípios ativos e de intermediários. Como se pode depreender da Tabela 18, as empresas estrangeiras apresentaram em 1986 uma participação no valor da produção de fármacos de 73% ao passo que as empresas nacionais responderam por 27%, se bem que a participação destas últimas, ao contrário do verificado no caso dos medicamentos, evoluiu favoravelmente desde 1982. Na realidade, está ocorrendo um processo (a ser comentado adiante) no qual estão surgindo estímulos ao avançada produção nacional de fármacos, bem como de outros produtos da química fina, que, por sua vez, têm gerado uma reação por parte das empresas estrangeiras no sentido de sua verticalização para trás, de forma pelo menos (e talvez preferencialmente) parcial.

TABELA 18

FÁRMACOS PRODUZIDOS LOCALMENTE - PARTICIPAÇÃO DOS FÁRMACOS RENAME

P R O D U T O S	1 9 8 2		1 9 8 3		1 9 8 4		1 9 8 5		1 9 8 6	
	VALOR DA PRODUÇÃO (US\$milhões)	PARTICIPAÇÃO NO TOTAL %	VALOR DA PRODUÇÃO (US\$milhões)	PARTICIPAÇÃO NO TOTAL %	VALOR DA PRODUÇÃO (US\$milhões)	PARTICIPAÇÃO NO TOTAL %	VALOR DA PRODUÇÃO (US\$milhões)	PARTICIPAÇÃO NO TOTAL %	VALOR DA PRODUÇÃO (US\$milhões)	PARTICIPAÇÃO NO TOTAL %
FÁRMACOS RENAME	151,0	56,3	143,7	55,5	150,2	50,6	150.785	46,9	173.787	41,6
.Empresas estrangeiras	127,4	47,5	118,7	45,9	117,5	39,6	99.211	30,9	118.449	28,4
.Empresas nacionais	23,6	8,8	25,0	9,6	32,7	11,0	51.574	16,0	55.338	13,2
FÁRMACOS OUTROS	117,1	43,7	116,0	44,5	146,8	49,4	170.401	53,1	243.677	58,4
.Empresas estrangeiras	95,3	35,5	95,7	37,0	114,8	38,7	130.718	40,7	184.884	44,4
.Empresas nacionais	21,8	8,2	19,3	7,5	32,0	10,7	39.683	12,4	58.793	14,0
TOTAL	268,1	100,0	258,7	100,0	297,0	100,0	321.186	100,0	417.464	100,0
.Empresas estrangeiras	222,7	83,0	214,4	82,9	232,3	78,2	229.929	71,6	303.333	72,7
.Empresas nacionais	45,4	17,0	44,3	17,1	64,7	21,8	91.257	28,4	114.131	27,3

FONTE: CLI/GS-III (1988)

Obs:1) A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) constitui-se numa lista básica de produtos que permitem atender a maior parte (cerca de 80%) das necessidades de consumo da população, orientando as compras governamentais (via CEME) de medicamentos e suas matérias-primas e a política para o desenvolvimento do setor.

2) Para os cálculos não foram considerados em separado os fármacos para uso humano e veterinário.

3) Foram incluídos todos os sais e ésteres (produzidos no país), de bases químicas constantes da RENAME.

2.3. Concentração da Produção e Barreiras à Entrada

Em decorrência de seu caráter internacionalizado, no qual difundiram-se para o mercado local não só as empresas e os novos produtos da moderna indústria farmacêutica, mas também o padrão competitivo que lhe é característico, a estrutura do mercado local implantou-se de forma análoga à existente nos países desenvolvidos (vide Capítulo II). Como podemos ver no Quadro 16 e na Tabela 19, a participação das empresas líderes no mercado de medicamentos e de fármacos como um todo é bastante pequena, evidenciando a existência de uma baixa concentração econômica da produção (também verificada tecnicamente). Note-se que em ambos segmentos as maiores empresas são estrangeiras, se bem que no segmento de fármacos haja 5 empresas nacionais entre as 20 maiores, enquanto no de medicamentos não se verifica a presença de nenhuma nacional no grupo das 20 maiores (*).

Como mencionado anteriormente, estas listagens das maiores empresas são importantes para avaliarmos os grupos de empresas líderes que concorrem no interior do mercado farmacêutico (e químico-farmacêutico) de forma mediata, a despeito de não explicitar a concorrência potencial que tem sido importante sobretudo para o segmento de fármacos para o qual diversas empresas estão confluindo. Não obstante, também frisamos que em indústrias diferenciadas a liderança e o poder de mercado se dá de forma imediata em grupos muito particulares de produtos, onde o grau de substituição no consumo - ou mesmo tecnológica - é mais elevado.

(*) Como no Brasil o nível de integração das empresas ainda é baixo e a situação do segmento de fármacos e medicamentos é bem distinta, pode-se considerar, ao menos momentaneamente, uma dinâmica competitiva específica a cada segmento, fazendo sentido, portanto, analisar as estruturas competitivas e o grau de liderança vigentes em cada um deles, apesar das significativas interações existentes.

QUADRO 16

PARTICIPAÇÃO EM VALORES DAS 50 MAIORES COMPANHIAS NO MERCADO AO
NÍVEL DE FARMÁCIA NO ANO DE 1986

ORDEM	COMPANHIAS	PARTICI- PAÇÃO (%)	ORDEM	COMPANHIAS	PARTICI- PAÇÃO (%)
01	Merrell/Lepetit	4,80	26	Degussa/Labofarma	1,38
02	Roche	4,65	27	Wellcome	1,37
03	Aché	4,39	28	Upjohn	1,35
04	Biogalênica	4,03	29	Winthrop	1,32
05	Johnson & Johnson	3,70	30	Sintofarma	1,29
06	MSD	2,83	31	Sarsa	1,19
07	Searle	2,61	32	Knoll	1,18
08	Merck	2,56	33	Berlimed	1,17
09	Bristol	2,51	34	Glaxo	1,13
10	Schering	2,47	35	Farmasa	1,09
11	Sandoz	2,23	36	Syntex	0,94
12	Angeli	2,17	37	Ayerst	0,92
13	Bayer	2,02	38	Alcon	0,89
14	Hoechst	1,95	39	Fruntoost	0,88
15	BYK	1,84	40	Organon	0,86
16	Fontoura Wyeth	1,82	41	Beechan-Villela	0,83
17	Squibb	1,74	42	Sydney Ross	0,74
18	Lilly	1,73	43	Farmitália	0,65
19	Pfizer	1,68	44	EMS	0,65
20	Rhodia	1,67	45	I.M.Fontoura	0,57
21	Abbott	1,60	46	Zambon	0,56
22	Boehringer	1,58	47	Biosintética	0,54
23	Dorsay	1,51	48	União Química	0,50
24	Smithkline	1,49	49	Campinas	0,50
25	Sanofi	1,46	50	Farmalab	0,48

FONTE: IMS/PMB, Dezembro de 1986, apud CODETEC (1988).

TABELA 19

FÁRMACOS - DISTRIBUIÇÃO DO VALOR DA PRODUÇÃO POR EMPRESA

E M P R E S A	CONTROLE ACIONÁRIO	1 9 8 6		1 9 8 5	
		COLOCAÇÃO	PART. NO VALOR DA PRODUÇÃO %	COLOCAÇÃO	PART. NO VALOR DA PRODUÇÃO %
BIOGALÊNICA (CIBA)	M	1º	5,99	-	0,62
GRUPO RHÔNE POULENC (*)	M	2º	5,74	1º	6,88
.Unirhodia(50%Rhodia)			4,22		4,72
.Inst.Rhodia Merieux			1,45		2,10
.Rhodia			0,06		0,05
CIBRAN	N	3º	4,80	7º	4,35
GRUPO HOECHST	M	4º	4,56	2º	6,47
.Hoechst			4,29		6,09
.Quimio			0,08		0,05
.Sursa			0,19		0,32
ELI LILLY	M	5º	4,49	20º	1,93
.Elanco			4,38		1,63
.Lilly			0,11		0,30
UNIPAR (Unirhodia 50%)	N	6º	4,22	5º	4,72
FONTOURA WYETH	M	7º	4,15	3º	4,80
BOEHRINGER	M	8º	3,72	12º	2,32
MERCK SHARP/DOHME	M	9º	3,62	6º	4,70
SANOFI PHARMA	M	10º	3,51	8º	4,03
PFIZER	M	11º	2,69	4º	4,75
SULFABRÁS	N	12º	2,61	-	0,66
GRUPO MERCK	M	13º	2,58	9º	3,35
SANDOZ	M	14º	2,36	16º	2,04
LABORTERÁPICA BRISTOL	M	15º	2,03	19º	2,02
BIOBRÁS	N	16º	1,91	10º	2,48
JOHNSON & JOHNSON	M	17º	1,89	-	1,15
ACHÉ	N	18º	1,85	11º	2,40
GRUPO SCHERING	M	19º	1,77	-	1,37
.Schering			0,46		0,27
.Essex			1,31		1,10
ROCHE	M	20º	1,73	13º	2,21
OUTROS (25)	N		22,17		20,19
OUTROS (36)	N		11,61		12,02

FONTE: CDI/GS-III (1988)

(*) Não foram consideradas as aquisições dos restantes 50% da Unirhodia e da Upjohn pela Rhodia, visto que as mesmas só se concretizaram em 1987.

Assim sendo, apenas como uma "proxy" muito imperfeita - e talvez para nos posicionarmos no debate em torno da natureza oligopólica ou competitiva da indústria farmacêutica -, podemos indicar as classes terapêuticas como unidade de mercado onde a competição se dá de forma mais direta (*). Tendo em conta estas considerações, o Quadro 17 mostra como ao nível das classes terapêuticas a concentração é elevada, tornando estatisticamente mensurável a natureza oligopólica da indústria.

Inicialmente, a posição de liderança das grandes empresas multinacionais foi conquistada - particularmente na década de 50, como visto anteriormente - com base no bloco de inovações que plasmara-se nos países desenvolvidos e que foi transposto para o Brasil - no sentido amplo (Schumpeteriano) do termo inovações, que envolve desde as novas tecnologias associadas aos paradigmas de síntese e de biotecnologia até as novas formas de competição (diferenciação de produtos) e de "marketing" e comercialização da produção, dentre outras transformações. Tal como verificado nos seus mercados de origem, a elevada inovatividade, cumulatividade e apropriabilidade associada à evolução tecnológica destas empresas em termos mundiais levou ao surgimento de significativas assimetrias, concretizadas na formação de barreiras à entrada baseadas nas atividades de P&D e de "marketing" vinculadas ao processo de diferenciação de produtos (vide Capítulo II), implicando o domínio oligopólico do mercado farmacêutico em seus distintos grupos de produtos por um pequeno número de empresas estrangeiras; sem levar, no entanto, dado que não existem significativas economias de escala e indivisibilidades de natureza técnica - a eliminação absoluta das em-

(*) Se analisarmos o segmento de fármacos isoladamente não faz qualquer sentido tomarmos as classes terapêuticas como as unidades mais imediatas de mercado na medida em que a concorrência ocorre muito mais pela proximidade tecnológica existente em determinadas famílias de produtos. Neste caso, outros segmentos da química fina também teriam de ser considerados.

QUADRO 17

CONCENTRAÇÃO DE ALGUMAS CLASSES TERAPÊUTICAS - 1986

C L A S S E	COMPANHIA LÍDER	4 MAIORES
Antiácidos/Antifiséticos	14,0	44,0
Vitamina B ₁ pura e associada	41,3	85,0
Antiulcerosos	33,7	70,2
Policitamínicos com minerais	13,7	43,6
Vitamina C pura e associada	45,7	93,9
Terapia coronariana *	23,9	66,4
Vasoterapia cerebral e periférica	27,4	66,0
Penicilinas de amplo espectro	20,4	56,1
Macrolídeos e similares	38,1	85,7
Anti-reumáticos sem esteróides	35,8	60,9
Analgésicos não narcóticos e antipiréticos	18,5	53,4
Tranquilizantes	28,8	68,9
Expectorantes com anti-infecciosos	17,0	50,0
Anti-tussígenos puros	42,3	80,8

* Exceto antagonista do cálcio e nitrito

FONTE: IMS/PMB, Dezembro de 1986, apud CODETEC (1988).

presas de menor porte atuantes na "franja" do mercado. Isso explica a proliferação de um extenso conjunto de pequenas empresas nacionais (em torno de 400) com participação quase desprezível na indústria, se bem que algumas tenham adquirido um porte mais significativo, como veremos adiante.

Como no Brasil a legislação de propriedade industrial para a área da saúde não permite o patenteamento de processos desde 1945 e de produtos desde 1969 (lei regulamentada pelo Código Nacional de Propriedade Industrial de 1971) - que, como vimos, constitui o principal mecanismo de apropriabilidade privada sobre as inovações farmacêuticas - a importância relativa das barreiras à entrada ligadas ao processo de P&D é menor, posto que as imitações nesta indústria são relativamente fáceis. Isto se dá sobretudo produ-

ção de medicamentos, quando da disponibilidade de matérias-primas farmacêuticas no mercado internacional, mas também na produção de fármacos, supondo-se um esforço tecnológico razoável, porém acessível a empresas de porte médio. Após a fase inicial de implantação da moderna indústria farmacêutica no Brasil (anos 50), iniciou-se um período no qual surgiram empresas independentes localizadas em países que também não reconheciam os direitos de patentes (Itália, Espanha, países do leste europeu, etc.) que ofertavam princípios ativos no mercado internacional, a partir dos quais podiam-se formular de modo relativamente simples os medicamentos. Assim, a partir dos anos 60 as empresas nacionais deixaram de ver sua atuação limitada aos produtos populares e/ou baseados nos antigos paradigmas e passaram a também produzir produtos éticos (novos e tradicionais), sendo que as maiores passaram progressivamente a apresentar uma linha de produtos semelhante (os similares) à das empresas estrangeiras (Frenkel & Ortega, 1985).

Não obstante, a liderança das empresas estrangeiras não foi abalada, antes pelo contrário: sua participação no mercado farmacêutico ampliou-se, como mostrado no tópico 2.2. Isto explica-se, em primeiro lugar, pela própria precedência destas empresas no novo mercado farmacêutico local numa época em que não havia possibilidade de competição frente aos novos padrões tecnológicos e produtivos e na qual — dado o estágio de atraso do Brasil em diversas áreas (setores produtivos como o químico e de bens de capital, campos de conhecimento como o da engenharia química e o da microbiologia, etc.) e a não disponibilidade internacional de fármacos — a apropriabilidade não dependia tanto da legislação de propriedade industrial. Assim, o mercado foi literalmente criado e ocupado por estas empresas que, deste modo, puderam usufruir de todas as vantagens associadas à sua precedência. Em segundo lugar, as barreiras à entrada associadas ao "marketing" — que envolve descontinuidade

des e economias de escala e de escopo - tornaram-se preponderantes e fortes o suficiente para garantir a liderança das filiais. Finalmente, se bem que o não-patenteamento reduza as barreiras relativas à geração de inovações, ele não as elimina. Sempre há vantagens em lançar um novo produto no mercado à frente das concorrentes ao se dispor de uma fonte de matérias-primas intra-firma. O não-patenteamento não reduz o período de monopólio da produção do novo produto a zero. Além do mais, mesmo sendo este período mais curto, é suficiente para que a poderosa estrutura de "marketing" das empresas multinacionais garanta a difusão do novo produto junto aos médicos e consumidores com a sua marca comercial, garantindo sua liderança no mercado (*).

Especificamente com relação ao segmento de fármacos - que no Brasil possui uma dinâmica relativamente própria - embora dependente - as barreiras à entrada para empresas nacionais associam-se ao desenvolvimento imitativo dos princípios ativos já disponíveis internacionalmente - através da aquisição de tecnologia e/ou de atividades internas de P&D - e à venda da produção intermediária para empresas formuladoras do segmento de medicamentos amplamente dominado por empresas multinacionais. O risco é elevado, sobretudo se levarmos em conta que estas últimas não enfrentam dificuldades nem ligadas à tecnologia nem ao mercado consumidor, que é cativo, de sorte que podem verticalizar-se a qualquer momento com relativa facilidade adotando uma organização produtiva (mas não tecnológica) semelhante à vigente nos países desenvolvidos. Assim, a concorrência potencial destas empresas constitui-se o maior risco para a entrada das empresas nacionais neste segmen-

(*) As empresas nacionais mais competitivas se vêem na obrigação de lançar recorrentemente novos produtos no mercado (com marca comercial própria) similares ao das multinacionais. Estima-se que para aproximadamente 2 000 substâncias ativas registradas existem 14.000 marcas diferentes de medicamentos, desdobrando-se estas em distintas formas de apresentação.

to. Observe-se ainda que os investimentos mínimos para a entrada na produção de princípios ativos são maiores do que os requeridos à produção de medicamentos, o que dificulta a integração para trás, se bem que sejam de pequena magnitude quando comparado com outros ramos da indústria química e mesmo com os produtos intermediários da química fina. Efetivamente, o nível dos investimentos constitui uma barreira para firmas de pequeno porte, o que contribui para a presença de um número substancialmente menor de empresas atuantes neste segmento: aproximadamente 92 empresas, sendo 44 nacionais e 48 estrangeiras (CDI/GS -III, 1988).

2.4. Margem de Lucros e Gastos com Vendas

Como é comum nos setores oligopolizados diferenciados, a indústria farmacêutica caracteriza-se por apresentar um elevado "mark-up". Segundo dados do IBGE (apud Salles Filho et alii, 1985) o poder de fixação de preços sobre os custos diretos é bem superior para o gênero farmacêutico em seu conjunto em comparação com o total da indústria de transformação. O "mark-up" do primeiro é entre 2 e 3,4 vezes maior do que o encontrado para a média da indústria de transformação (em diferentes anos).

Esta acentuada diferença pode ser explicada de acordo com as próprias características competitivas do setor. Por um lado, a oligopolização do mercado, a diferenciação de produtos - que cria uma relação particular do consumidor (ou do intermediário - a farmácia ou o médico) com o produto, a marca e a firma - e as singularidades da indústria de especialidades farmacêuticas, tornam a demanda fortemente inelástica ao preço, de modo que sua determinação pode situar-se consideravelmente acima dos custos diretos de produção, sem que isto implique perdas de mercado.

Por outro lado, justamente pela concorrência não se dar

em preços, os gastos relacionados aos esforços de venda são cruciais para a sobrevivência e expansão das firmas no mercado. Uma parcela substancial da margem entre os preços e os custos diretos é destinada a suprir o vultoso custo indireto de "marketing" e comercialização. As firmas que desejam liderar mercados terapêuticos - e mesmo as que desejam sobreviver - não podem se furtar destes encargos. Uma idéia do peso dos gastos com o "esforço de vendas" na estrutura de custos pode ser obtida na Tabela 20, que refere-se à estrutura de custos "ideal" pretendida pela indústria (ABIFARMA) junto ao CIP, na qual as despesas comerciais fixas e proporcionais somam quase 50% do preço industrial.

2.5. Capacitação Tecnológica

Como até o período recente as empresas presentes no mercado farmacêutico restringiam sua atuação quase que exclusivamente ao segmento final de formulação de medicamentos, o nível de capacitação tecnológica vigente era praticamente desprezível, uma vez que as preparações farmacêuticas finais somente envolvem manipulações físicas (misturas de diferentes fármacos e outras substâncias químicas, elaboração de diferentes formas de apresentação, embalagem, etc.), cuja tecnologia é amplamente difundida nos tratados sobre preparações farmacêuticas e, como aponta Kupfer (1985), incorporada em grande parte nos bens de capital utilizados. Nesta área, as únicas atividades que requerem maior capacitação relacionam-se aos testes de controle de qualidade e aos testes clínicos (não muito rígidos e fortemente propagandísticos) necessários para aprovação da comercialização de produtos idênticos aos já lançados nos mercados desenvolvidos. Deste modo, havendo disponibilidade de princípios ativos, mesmo as empresas nacionais de menor porte podem, do ponto de vista tecnológico, diferenciar a produção lançando produtos recentes (similares) no mercado. Este pequeno conteúdo tecnológico das atividades finais é atestado pelo fato de que,

TABELA 20

FORMAÇÃO DO PREÇO DE VENDA DO MEDICAMENTO

PREÇO DO MEDICAMENTO AO NÍVEL DO CONSUMIDOR	% S/PREÇO EFETIVO-VENDA
I) PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR	135,0
(Resolução CIP nº 157/82)	
Margem do Varejista	35,0
II) PREÇO EFETIVO DE VENDA	100,0
II.1. CUSTO INDUSTRIAL	35,0
II.1.1. Mão-de-obra (direta e indireta <u>in</u> clusive encargos sociais)	4,0
II.1.2. Matérias-primas	19,0
II.1.3. Material de embalagem	9,0
II.1.4. Gastos gerais de fabricação	3,0
II.2. DESPESAS ADMINISTRATIVAS	10,0
(salários, inclusive encargos sociais, <u>de</u> mais despesas de administração)	
II.3. DESPESAS FINANCEIRAS	4,0
(juros, despesas bancárias, diferenças de câmbio etc.)	
II.4. DESPESAS COMERCIAIS FIXAS	10,0
(remuneração fixa de pessoal de vendas, impostos e taxas, exceto Imposto de Ren- da etc.)	
II.5. DESPESAS COMERCIAIS PROPORCIONAIS	36,0
II.5.1. (comissões a vendedores e propa- gandistas, inclusive encargos sociais; ICM; descontos aos ca- nais de distribuição etc).....	25,0
II.5.2. Fretes e seguros	3,5
II.5.3. Amostras grátis	3,8
II.5.4. Promoção e divulgação científica.	3,7
II.6. TOTAL DOS CUSTOS	95,0
II.7. LUCRO	5,0

FONTE: ABIFARMA

a despeito da linha de produtos existentes internamente (inclusive das empresas nacionais de maior porte) ser diversificada e semelhante à disponível nos países desenvolvidos, os gastos internos empresariais com atividades de P&D são irrisórios, nunca superando 1% do faturamento das empresas segundo as mais diversas estimativas (*).

Deste modo, as tecnologias estratégicas da área farmacêutica, vinculadas aos paradigmas de síntese química e biotecnológico, foram "absorvidas" historicamente de forma incorporada nos princípios ativos adquiridos das matrizes, no caso das empresas estrangeiras, e no mercado internacional (a partir dos anos 60), no caso das empresas nacionais. Na realidade, criava-se um círculo vicioso onde a falta de capacitação tecnológica dificultava a produção interna de matérias-primas e a inexistência de uma base industrial integrada tornava prescindível o desenvolvimento tecnológico.

A questão da produção de princípios ativos e, portanto, da capacitação tecnológica nacional, somente tornou-se mais relevante a partir da década de 70 com o crescente interesse dos ramos mais básicos da indústria química pela química fina (na qual o segmento de fármacos, excluindo seus intermediários, possui uma participação expressiva, em torno de 25% do valor da produção -CDI/GS-III, 1988) e com o surgimento de estímulos de política governamental (particularmente da CEME, STI, CNPq, FINEP, BNDES e CDI) para a substituição de importações de fármacos por produção interna de empresas nacionais.

A geração endógena de novos princípios ativos, mesmo que

(*) É verdade que existe um campo significativo de pesquisas galênicas (formulações) que vem sendo inclusive enfatizado no período recente. Não obstante, estas atividades não são essenciais para o desenvolvimento de medicamentos similares, não sendo efetivamente realizadas internamente.

seguindo as trajetórias tecnológicas relacionadas aos paradigmas tradicionais. dominantes, é algo que ainda não se coloca mesmo a médio prazo, na medida em que, como demonstrado no Capítulo II, as atividades de P&D de novas substâncias ativas envolvem fortes descontinuidades, sendo cumulativas a partir de um certo nível mínimo, requerendo gastos que extravasam em muito as possibilidades dos agentes locais (o faturamento da maior empresa nacional não chega a US\$50 milhões). Além disso, a infra-estrutura científica e tecnológica local é insuficiente para dar suporte a iniciativas tecnológicas de maior fôlego. Quanto às empresas estrangeiras, a despeito de estarem sendo induzidas a se verticalizar como resposta à atual conjuntura, não faz qualquer sentido - como já mencionamos - internalizar no país suas atividades de busca de novas substâncias ativas e ainda mais de novos paradigmas.

Assim sendo, no atual ambiente econômico e tecnológico da indústria farmacêutica nacional somente é possível o incremento da capacitação local através de uma estratégia imitativa de absorção das tecnologias disponíveis. Para tanto, tem sido absolutamente fundamental - se bem que não suficiente - o não reconhecimento de patentes pela legislação local, já que estas representariam um bloqueio absoluto às atividades tecnológicas internas, uma vez que as empresas inovadoras (geralmente com filiais instaladas no Brasil) não licenciam suas inovações, pois trata-se de uma indústria na qual o lançamento de novos produtos constitui a principal arma competitiva e base do retorno financeiro das custosas atividades de P&D (Capítulo II).

Sem este elemento básico da apropriação privada das inovações em saúde - as patentes -, assistiu-se no período recente um incremento - ainda bastante limitado - da capacitação local via absorção de processos industriais de obtenção de matérias-primas far-

macêuticas, cujo custo médio estimado é de aproximadamente US\$40.000, sendo, portanto, acessível às empresas nacionais (CODETEC, 1988). Isto tem-se dado basicamente por duas vias: transferência de tecnologia de empresas estrangeiras independentes e desenvolvimento interno de processos por engenharia reversa com base na literatura internacional disponível, podendo haver casos nos quais as duas vias ocorrem simultaneamente de modo interativo.

O caso mais bem sucedido e divulgado de desenvolvimento interno, imitativo, de tecnologias de fármacos, com efeitos importantes de difusão tecnológica e produtiva é o da CODETEC, que constitui uma empresa nacional voltada especificamente para o desenvolvimento e transferência de tecnologia ao setor privado nacional (*). Com o apoio da CEME, STI e CNPq foi iniciado em 1983 o projeto fármacos, que hoje responde pela quase totalidade de suas atividades, objetivando fornecer a vertente tecnológica - no campo da síntese química - da estratégia de avanço da produção nacional. Atualmente a empresa, que possui 110 funcionários - sendo 10 doutores, 15 mestres e 42 graduados -, já estabeleceu contratos (em conjunto com as referidas instituições governamentais) com 15 empresas privadas nacionais para o desenvolvimento (sobretudo "scale-up" com base na literatura e adequação dos processos à disponibilidade local de equipamentos e matérias-primas) de 83 processos, dos quais 11 fármacos já estão sendo produzidos industrialmente, 13 somente aguardam a construção das plantas produtoras e 55 estão em fase de desenvolvimento (em torno de 2 anos). Atualmente, a empresa está diversificando suas atividades para o desenvolvimento de processos biotecnológicos para obtenção de biofármacos (particularmente anti

(*) Além da CODETEC, outras empresas que atuam (ou passaram a atuar) na produção de fármacos realizam atividades próprias de P&D imitativo, a exemplo da Cibran, em processos fermentativos de antibióticos, da Biobrás, em insulina e outros produtos e do grupo Norquisa (através da subsidiária Nortec) no desenvolvimento da síntese de substâncias ativas.

bióticos) com apoio da Secretaria de Biotecnologia (CODETEC, 1988).

Estes resultados nos permitem inferir que, mantendo-se a atual legislação de propriedade industrial, poderemos acompanhar, em termos gerais e do ponto de vista técnico, as inovações associadas aos paradigmas tradicionais dominantes na indústria farmacêutica, o que certamente fortalece, mas não garante, a possibilidade de integração vertical da indústria em bases mais nacionalizadas (*).

(*) Considerações mais específicas à biotecnologia serão efetuadas no Capítulo seguinte.

3. O Momento Atual da Indústria: Perspectivas de Integração

A partir da segunda metade da década de 70 passaram a convergir uma série de fatores indutores da integração vertical da indústria farmacêutica no sentido do incremento da produção interna de princípios ativos e da conseqüente substituição de importações no contexto mais geral da implantação de uma indústria de química fina no Brasil, entendida esta como o elo intermediário do complexo químico - entre os segmentos básicos e os finais formuladores. (*)

De um lado, a própria expansão da indústria química básica, e da petroquímica em particular, colocava a estratégia de diversificação via integração para frente, quase como um desdobramento natural das atividades das empresas químicas na busca de novas oportunidades de expansão. De outro lado, a partir do governo Geisel (1974/1979), no bojo da estratégia desenvolvimentista do II PND no campo dos insumos básicos, começou-se a criar um clima político favorável que, se não implicou a adoção de medidas concretas de grande impacto, pelo menos abriu perspectivas de avanço da produção nacional na área, colocando os insumos farmacêuticos - em conjunto com outros produtos da química fina - no centro do debate em torno da política industrial governamental. Note-se que com o acirramento progressivo da crise do balanço de pagamentos do Brasil e com a crescente conscientização da importância da capacitação Tecnológica, a prioridade para a área, ao nível do discurso oficial, foi recorrentemente afirmada.

Finalmente, como uma questão mais específica ao setor, a plena disponibilidade de fármacos recentes para a indústria nacional - que constituía a base de sua operação e competitividade - estava (e está) ameaçada, sobretudo a médio e longo prazo, na medida em que os países produtores "independentes" - assim como o próprio Brasil - estão sendo pressionados a aderir ao sistema de patentes na área farmacêutica, o que, da

(*) Sobre a delimitação e caracterização da química fina, vide Kupfer & Cabral, 1988.

da a dificuldade de licenciamento na área tende a limitar a oferta não cativa de novas substâncias ativas. Somente para termos uma idéia, basta dizer que desde o final da década de 70 a Itália, Japão, Espanha, Áustria, Alemanha Oriental, Canadá, Coréia do Sul, Dinamarca, Suécia e Formosa passaram a reconhecer o patenteamento ou estenderam o campo de proteção para produtos e processos (Pedrosa & Gerez, 1988).

Frente a estes fatores indutores, a produção interna de fármacos passou a evoluir favoravelmente ao longo da década de 80 (*). Como mostra a Tabela 18, apresentada anteriormente, entre 1982 e 1986 o valor da produção interna evoluiu de US\$ 268 milhões para US\$ 417 milhões. Com relação à dependência de importações, se bem que ainda se mantenha, observou-se uma queda na sua participação na oferta de fármacos (excluindo os intermediários) de 61% para 49% durante o mesmo período (CDI/GS-III, vários anos). São os seguintes os principais agentes que estão entrando na produção de matérias-primas farmacêuticas:

a) Empresas nacionais de grande e médio porte provenientes da química de base, para as quais o investimento na química fina não são de grande magnitude. Para garantir o mercado para os fármacos produzidos há uma tendência destas firmas procurarem verticalizar-se até a ponta da cadeia produtiva (bens de consumo formulados), podendo, pelo seu porte, adquirir laboratórios farmacêuticos já existentes como forma de suprir sua falta de capacitação nas complexas técnicas de marketing existentes nesta área de comercialização. O caso do grupo Norquisa - levantado em entrevista - é revelador deste processo. Recentemente criou uma subsidiária pa

(*) Sobre o atual momento de transformação de indústria farmacêutica brasileira vide Frenkel & Ortega (1985), cujo trabalho serviu de base para a elaboração deste tópico. Se bem que não haja a preocupação de seguir fielmente as idéias formuladas pelos autores.

ra a área de fármacos (Cibrafar), uma outra para o desenvolvimento tecnológico (Nortec) e está em processo de aquisição de um laboratório farmacêutico formulador.

b) Empresas farmacêuticas nacionais formuladoras de maior porte, que procuram integrar-se para trás - seguindo o padrão internacional das empresas líderes - como forma de garantir maior autonomia no processo de diferenciação de produtos e de aumentar sua rentabilidade. Como para estas empresas os investimentos são expressivos e os processos de síntese e biotecnológico lhes são estranhos, ainda não se pode delimitar precisamente o vigor desta estratégia, se bem que a atuação na área final signifique uma vantagem estimulante, uma vez que o risco de comercialização dos fármacos desenvolvidos se reduz acentuadamente.

c) Empresas nacionais de pequeno e médio porte especializadas na produção de fármacos - e muitas vezes em outros produtos da química fina - que surgiram ou se desenvolveram em função dos estímulos advindos do novo ambiente tecnológico, econômico e institucional (possibilidades de articulação com a CODETEC, estímulos-financeiros e de mercado-de organismos governamentais, etc.). Como o mercado destas empresas depende fundamentalmente da compra das empresas nacionais formuladoras ou do governo (via CEME), sendo, portanto, bastante limitado, é provável que as mais dinâmicas entrem num processo de verticalização para frente, criando divisões (ou "empresas") de formulação e implantando novas estruturas de "marketing" adequadas à venda de medicamentos. Exemplos interessantes deste tipo de empresas são a Cibran e a Biobrás, cujos casos serão analisados mais detalhadamente no Capítulo seguinte.

d) Empresas multinacionais que, como reação a este processo de entrada na produção de fármacos, estão se verticalizando

a fim de não se verem compelidas a comprar as matérias-primas que consomem de empresas nacionais (através de mecanismos de política industrial como a lei de similaridade). Como estas firmas não enfrentam quaisquer obstáculos de mercado - pois sua produção é para consumo cativo ou para exportação intra-grupo -, tecnológicos ou financeiros, apresentam-se como as de maior potencial para promover a integração e liderar a produção de matérias-primas, se bem que estímulos exógenos de política governamental possam contrabalançar esta tendência.

Supondo a continuidade deste processo de integração da indústria farmacêutica e a ação de instrumentos de política industrial e tecnológica, particularmente a manutenção da atual legislação de propriedade industrial e uma política de mercado para o segmento nacional - sobretudo através do direcionamento das compras governamentais (através da CEME), da regulação dos projetos industriais (CDI) e das importações (CACEX) -, além dos mecanismos usuais de fomento, podemos supor um avanço da estrutura da indústria farmacêutica para um estágio intermediário entre o segundo e o primeiro mencionados anteriormente, no qual somente as atividades tecnológicas mais substantivas vinculadas à geração de novos princípios ativos não seriam realizadas internamente. Dentro deste cenário virtual poderíamos, como hipótese - ainda dependente da ação de uma série de variáveis -, antecipar a formação de uma estrutura industrial composta pelos seguintes tipos de empresas líderes:

a) Empresas estrangeiras verticalizadas, de forma total ou parcial, que apresentariam maior dinamismo em termos do lançamento de novos produtos, na medida em que se baseariam no potencial tecnológico mundial do grupo a que pertencem, particularmente na geração de novos princípios ativos com recurso a paradigmas tecnológicos novos e tradicionais, e que poderiam obter, com rapidez,

os novos fármacos lançados no mercado. As atividades de P&D que poderiam realizar internamente ligam-se ao aperfeiçoamento dos processos utilizados, no sentido de melhor aproveitamento dos recursos locais disponíveis e, talvez, alguns testes mais fundamentais requeridos à etapa clínica. Além disso, poderiam realizar pesquisas relacionadas especificamente às condições nosológicas vigentes no país; e

b) Empresas nacionais de porte médio e grande que poderiam exercer algum grau de liderança em distintos grupos de produtos em conjunto com as primeiras - o que depende sobretudo da política industrial e tecnológica a ser adotada -, cujo nível de integração vertical pode ser significativo dependendo em grande parte de sua origem setorial (química de base, laboratório farmacêutico, química fina, etc.). Estas empresas tenderiam a realizar atividades de P&D imitativo - a geração de novos princípios ativos somente se colocaria num prazo mais longo -, articulando-se com instituições nacionais de pesquisa e de tecnologia (empresas, institutos e universidades) no sentido de reproduzir internamente os processos já conhecidos e de adequá-los às condições locais. Poderiam também realizar pesquisas de caráter mais inédito no campo das formulações e de substâncias associadas às condições nosológicas particulares do Brasil. Note-se que é provável que estas empresas continuem atuando em produtos formulados não verticalizados a partir da oferta local e internacional de matérias-primas (geralmente medicamentos mais tradicionais).

Além destes dois tipos de empresas, em decorrência da natureza diferenciada da produção, das condições tecnológicas e competitivas características do setor (vide Capítulo II) e das condições institucionais particulares encontrada no país, deveriam permanecer no mercado outros tipos de empresas nacionais de menor por

te e/ou atuação especializada, dentre as quais podemos citar: laboratórios formuladores de medicamentos mais tradicionais, empresas especializadas na produção de fármacos (e outros produtos da química fina) ofertados às empresas nacionais atuantes no mercado final, empresas especializadas em grupos muito particulares de produtos (em função de suas características econômicas e tecnológicas ou institucionais)-como reagentes para diagnóstico, hemoderivados e imunobiológicos (estes dois últimos grupos provavelmente com participação estatal majoritária)-e empresas de desenvolvimento e transferência de tecnologia e prestação de outros serviços tecnológicos.

Frise-se que a participação esperada de cada um destes tipos de empresas no mercado e sobretudo a alteração ou não do peso relativo vigente das empresas estrangeiras e das nacionais não podem ser antecipados pois, que dependem fundamentalmente da natureza e da intensidade da política industrial e tecnológica - em sua interação com a política de saúde - a ser adotada para a indústria em seu conjunto e para os seus diversos segmentos em particular.

Capítulo V

Caracterização dos Principais Segmentos Biotecnológicos
da Indústria Farmacêutica Nacional

Introdução

Procuraremos pensar neste Capítulo as condições específicas da evolução da biotecnologia em saúde no Brasil, tomando como referencial geral o contexto de sua evolução nos países desenvolvidos - e, portanto, a direção concreta que tem assumido a trajetória tecnológica vigente em seu ponto mais avançado - configurando a fronteira tecnológica mundial (Parte II) -, e as características peculiares da estruturação da indústria farmacêutica no Brasil (Capítulo IV).

Como mostramos anteriormente, o impacto das novas biotecnologias na indústria farmacêutica incide de forma mais imediata, direta e previsível nos segmentos que já utilizam processos ou geram produtos de natureza biológica. (*) No mercado farmacêutico nacional, em decorrência de suas especificidades econômicas, tecnológicas e sobretudo institucionais, podemos identificar 4 segmentos biotecnológicos principais que apresentam uma estruturação e dinâmica própria e podem ser tratados individualmente como espaços econômicos privilegiados, se bem que em termos gerais e internacionais estejam inseridos no contexto mais amplo da indústria farmacêutica em seu conjunto. São eles: segmento biofarmacêutico, imunobiológicos, reagentes para diagnóstico e hemoderivados. Apresentaremos a seguir as características centrais observadas em cada um destes segmentos, que permitem pensar os condicionantes microeconômicos e políticos-institucionais da evolução da biotecnologia na indústria farmacêutica nacional e as possibilidades de incorporação dos recentes avanços tecnológicos gerados nos países desenvolvidos.

(*) Mostramos também, que, num nível mais indireto, a nova biotecnologia apresenta elevado potencial como um meio empregado nas atividades de P&D da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novas drogas por diferentes paradigmas (conhecimento estrutural das proteínas, por exemplo). Não obstante, este tipo de utilização da biotecnologia ainda está fora do horizonte da indústria nacional. Seu desenvolvimento, ainda muito incipiente, somente pode ser pensado no âmbito de algumas poucas instituições de pesquisa e desenvolvimento tecnológico.

1. Segmento Biofarmacêutico

Este segmento é constituído pelos produtos farmacêuticos de uso predominantemente terapêutico (ou medicamentos "stricto sensu"), cujos princípios ativos (ou biofármacos) são obtidos, ao menos em uma etapa do processo produtivo, com recurso à biotecnologia (*), excluindo-se as classes de produtos - também biotecnológicos - que por suas características técnicas, econômicas ou institucionais apresentam peculiaridades acentuadas com relação ao segmento, como é o caso dos hemoderivados que serão analisados individualmente.

Tal como verificado no conjunto do setor farmacêutico, o segmento biofarmacêutico - que inclui antibióticos, vitaminas (C, B e B₁₂), hormônios diversos (corticosteróides, insulina, etc.), dentre outras classes de produtos - desenvolveu-se até a década de 70 sobretudo nas etapas finais de formulação, não havendo maiores esforços para a produção e desenvolvimento tecnológico de biofármacos. Vejamos com mais detalhe algumas características presentes nas duas principais classes terapêuticas do segmento em termos de sua participação no mercado: os antibióticos (incluídos na classe dos anti-infecciosos sistêmicos) e as vitaminas.

A classe dos antibióticos, cujas moléculas básicas ou primárias são em sua quase totalidade geradas por fermentação, podendo sofrer ou não sínteses ulteriores, constituiu-se na líder do mercado desde os primórdios da implantação da indústria farmacêutica no país. Seguindo a tendência mundial, as transformações da estrutura da indústria nacional, ocorrida durante a década de 50, esteve associada sobretudo à introdução de novos antibióticos no

(*) É bastante comum a definição de biofármacos como as matérias-primas farmacêuticas obtidas com a utilização de processos fermentativos (vide FTI, 1980). Neste trabalho utilizamos uma definição um pouco mais ampla que inclui o conjunto dos processos biotecnológicos. Temos consciência de que é questionável a inclusão de processos extrativos de natureza físico-química como processos biotecnológicos (extração de hormônios, por exemplo). Não obstante, pensamos que isto se justifica tanto pela natureza biológica das matérias-primas e produtos associados aos processos de extração quanto - e principalmente - pelo impacto potencial da engenharia genética na obtenção de produtos naturais (insulina, fatores de crescimento, etc.), no sentido da substituição das rotas extrativas biotecnológicas tradicionais por rotas fermentativas autônomas em relação às fontes naturais de matérias-primas (glândulas, pâncreas e outros órgãos animais, por exemplo).

mercado, notadamente pelas firmas americanas que entraram no país após a segunda guerra mundial. De acordo com Frenkel et alii (1978), "...dentre as 14 firmas norte-americanas que entraram depois de 1945, pelo menos 7 eram firmas que lideravam a introdução de antibióticos, quais sejam: Laboratórios Wyeth, Squibb, Lederle, Park-Davis, Mead-Johnson, Eli-Lilly e Pfizer."

Atualmente a classe dos antibióticos ainda é a líder no mercado farmacêutico nacional. Como podemos ver na Tabela 21, que apresenta a distribuição das vendas pelas distintas classes terapêuticas, os antibióticos sistêmicos constituem a primeira classe em termos do faturamento setorial, respondendo por 17% do valor total das vendas. De acordo com dados da Alanac (1988), o predomínio

TABELA 21

MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO - 1985PARTICIPAÇÃO DAS PRINCIPAIS CLASSES TERAPÊUTICAS

(vendas às farmácias, aos hospitais e à CEME)

POSIÇÃO	CLASSE TERAPÊUTICA	PARTICIPAÇÃO(%)
1º	Antibióticos Sistêmicos	16,7
2º	Analgésicos	4,5
3º	Vitaminas	4,3
4º	Antigripais e antitussígenos	4,1
5º	Antiinflamatórios e anti-reumáticos	3,5
6º	Antiácidos/antifiséticos/antiulcerosos	2,9
7º	Cardioterápicos	2,2
8º	Terapia vascular cerebral e periférica	2,1
9º	Hormônios Sexuais	1,9

Nota: Não utilizou-se dados mais recentes do International Medical Statistics (IMS) porque, a despeito de serem mundialmente reconhecidos, restringem-se às vendas às farmácias, o que altera substancialmente o peso de algumas classes como a de antibióti-
cos

FONTE: Publicação da CIBRAN (sd).

das empresas estrangeiras na classe é bastante acentuado (*). No grupo dos anti-infecciosos sistêmicos (constituído sobretudo por antibióticos), todos os 20 primeiros produtos, que respondem por 61% deste segmento de mercado, são, sem exceção, produzidos por empresas estrangeiras. Entre os 40 primeiros (81% do mercado), somente 2 são produzidos por laboratórios nacionais, que em conjunto respondem por menos de 2% do faturamento obtido na classe. Estas informações em conjunto com os dados de concentração da produção apresentados no Capítulo anterior (vide os índices referentes às penicilinas e aos macrolídeos e similares na Tabela 17) permitem inferir que poucas empresas estrangeiras dominam o mercado de antibióticos ao nível dos distintos grupos de produtos pertencentes à classe, mesmo naqueles mais tradicionais como o das penicilinas (**).

Características semelhantes também são verificadas na classe terapêutica das vitaminas, que constitui a segunda classe mais importante cujos produtos são preponderantemente biofarmacêuticos (biossíntese de princípios ativos ou catálise biológica de reações intermediárias) e a terceira classe do mercado farmacêutico como um todo, no qual detêm uma participação de 4,3% do faturamento. Dos 20 produtos líderes da classe somente 4 são produzidos por empresas nacionais, que em conjunto respondem por apenas 8% do faturamento gerado na classe. Duas empresas estrangeiras (Roche e Merck) lideram este segmento de mercado, produzindo as 5 vitaminas mais vendi-

(*) As informações da Alanac baseiam-se no levantamento do IMS para o ano de 1987 que, como mencionamos, limitam-se às vendas às farmácias.

(**) A classe dos antibióticos (ou dos anti-infecciosos) é um exemplo típico de como mesmo as classes terapêuticas são inadequadas para a delimitação dos sub-mercados existentes no interior da indústria farmacêutica. Um antibiótico para um tipo de germe ou doença pode não ser substituto (nem distante) com relação a outro antibiótico. Reafirmando um comentário já efetuado anteriormente (Capítulo II), a concentração por classe terapêutica não é fundamental para comprovar a natureza oligopólica da indústria. Para tanto bastaria mostrar a existência de liderança e de vantagens de umas firmas sobre as outras e a presença de significativas barreiras à entrada.

das nas farmácias (Alanac, 1988). O grau de liderança destas empresas pode ser visto mais concretamente no caso da Vitamina C, pura ou associada, onde a firma líder participa com 45,7% do mercado e as 4 primeiras em conjunto (particularmente as duas citadas acima) com 93,9% (Capítulo IV, Tabela 17).

Com base nestas considerações, podemos afirmar que os produtos biofarmacêuticos detêm uma significativa participação no conjunto do mercado farmacêutico - entre 20% e 30% do faturamento global, incluindo os produtos semi-sintéticos -, enquadrando-se perfeitamente no padrão geral vigente na produção de medicamentos, onde um pequeno número de empresas estrangeiras dominam o mercado final através de sua liderança nos distintos grupos diferenciados de produtos.

Com relação à produção local de biofármacos, que é o que nos interessa para aferição do nível de realização interna de atividades biotecnológicas - posto que na etapa de formulação não há qualquer diferença significativa no fato do fármaco ter passado ou não por etapas de bioprocessamento - devemos de início assinalar que sua evolução envolve as mesmas dificuldades estruturais indicadas no Capítulo anterior para o conjunto de matérias-primas farmacêuticas. Estas vinculam-se às estratégias das firma multinacionais e às dificuldades financeiras, tecnológicas e sobretudo de mercado enfrentadas pelas firmas nacionais, fruto de sua pequena capacitação econômica e tecnológica e da ausência de controle sobre o mercado final (de medicamentos) dominado pelas primeiras. Não obstante, em decorrência dos estímulos surgidos ao longo da década de 70 (comentados anteriormente), a produção interna de biofármacos iniciou um processo de expansão neste período. Os dados referentes à classe dos antibióticos e das vitaminas, mostrados na Tabela 22 e Tabela 23, indicam uma expansão da produção interna em termos físicos de 102% e de 39% respectivamente entre 1976 e 1980. Note-se que as importações também cresceram con-

TABELA 22

EVOLUÇÃO DA OFERTA E DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS
(FÁRMACOS) EM TERMOS FÍSICOS - BRASIL 1976/1981

ANO	PRODUÇÃO INTERNA (1)	IMPORTAÇÕES (2)	EXPORTAÇÕES (3)	(Toneladas)	
				OFERTA INTERNA (1) + (2)	CONSUMO APARENTE (1) + (2) - (3)
1976	526,7	309,2	195,3	835,9	640,6
1977	724,3	330,8	211,4	1.055,1	843,7
1978	869,5	586,6	185,4	1.456,1	1.270,8
1979	750,5	843,1	175,0	1.593,6	1.428,6
1980	1.064,0	748,9	400,5	1.842,9	1.442,4
1981 *	1.206,3	1.519,7	303,6	2.726,0	2.422,4

* Dados estimados

FONTE: CDI, Relatório anual de 1981 (versão modificada).

TABELA 23

EVOLUÇÃO DA OFERTA E DO CONSUMO DE VITAMINAS
(FÁRMACOS) EM TERMOS FÍSICOS - BRASIL 1976/1980

ANO	PRODUÇÃO INTERNA (1)	IMPORTAÇÕES (2)	EXPORTAÇÕES (3)	(Toneladas)	
				OFERTA INTERNA (1) + (2)	CONSUMO APARENTE (1) + (2) - (3)
1976	103,1	2.266,0	49,1	2.369,1	3.320,0
1977	83,1	1.612,5	26,3	1.695,6	1.669,3
1978	159,2	1.830,4	9,9	1.989,6	1.979,7
1979	230,0	2.309,7	3,5	2.602,7	2.599,2
1980	143,2	2.598,2	2,9	2.741,4	2.738,5

Nota: Em decorrência das informações obtidas nas diversas fontes consultadas, pode-se dizer que parte significativa da produção interna de vitaminas não utilizava procedimentos biotecnológicos neste período, seja pelo baixo nível de integração vigente ou pela produção recair predominantemente nos fármacos sintéticos.

FONTE: CDI, Relatório anual de 1981 (versão modificada).

sideravelmente no período, refletindo a expansão da oferta interna e do consumo de biofármacos, notadamente de antibióticos, já que no caso das vitaminas o elevado volume das importações no ano de 1976 (provavelmente para a formação de estoques) acabou por indicar uma redução no consumo e uma expansão pouco pronunciada na oferta total quando se compara o primeiro e o último ano do período abordado. (*)

Em termos gerais o que devemos enfatizar é que durante a década de 70 a produção local de matérias-primas biofarmacêuticas iniciou um processo de expansão. Esta tendência certamente foi mantida nos anos 80, quando uma série de projetos industriais entraram em operação, a exemplo dos projetos de produção de antibióticos (entrando inclusive na etapa fermentativa) da Cibran, de vitamina C da Alfar, de corticosteróide da Cortex, de insulina da Biobrás, dentre outros. Estimativas específicas à classe dos antibióticos, por exemplo, apresentadas no Manual Econômico da Indústria Química (MEIQ - CEPED, 1987) - que na realidade constitui uma ampla amostra nacional levantada junto aos produtores da indústria química -, indicam uma evolução da oferta interna, em termos físicos, de 70% entre 1979 e 1985 (de 716 para 1.216 toneladas), quando agregamos os dados de produção referentes aos diversos antibióticos pesquisados (Tabela 24). Observe-se que a mesma fonte mostra que no caso das vitaminas geradas com emprego de processos fermentativos (vitaminas C, B₁₂ e B₂), até 1985 praticamente não havia produção local, se bem que mais recentemente alguns projetos tenham entrado em operação.

(*) Os dados de produção e importação na área farmacêutica devem ser analisados em séries históricas relativamente extensas, pois é comum a presença de flutuações relativamente grandes em decorrência da política de ampliação ou redução de estoques. Além disso, quando os dados disponíveis são em termos físico, deve-se ter o cuidado em não estabelecer comparações apressadas entre a participação das importações ou da produção na oferta ou no consumo, na medida em que os valores e as quantidades associadas ao efeito terapêutico de um determinado princípio ativo variam sobremaneira entre os diversos tipos de fármacos. Por exemplo, um fármaco importado em pequenas quantidades pode ter um alto valor e uma capacidade terapêutica que permita uma ampla utilização, a despeito de seu peso desprezível.

TABELA 24

EVOLUÇÃO DA PRODUÇÃO DE ANTIBIÓTICOS (Amostra MEIQ¹)

(Kg)			
ANO	PRODUÇÃO	ANO	PRODUÇÃO
1979	716.272	1983	1.186.557
1980	831.865	1984	988.600
1981	875.646	1985	1.216.267
1982	1.014.719		

Nota 1 - Estes dados não devem ser comparados com dados do CDI, na medida em que, de acordo com informações obtidas junto à equipe técnica do MEIQ, a classificação e a forma de levantamento dos produtos são heterogêneas. Quanto às importações, em função da grande divergência existente relativamente aos dados da CACEX, preferiu-se não utilizar as informações apresentadas no manual, evitando-se o risco de conclusões errôneas quanto à evolução de sua participação na oferta interna.

FONTE: CEPED/BA - MEIQ, 1987.

A despeito das evidências acerca do aumento da produção local de matérias-primas biofarmacêuticas, o nível das importações manteve-se expressivo, seja em decorrência da amplitude limitada do processo de integração vertical, no qual é muito comum, sobretudo quando trata-se de empresas multinacionais, a realização de uma integração apenas parcial, ocorrendo muitas vezes a não-internalização da etapa biotecnológica, seja pela limitação da produção interna a um grupo de produtos mais tradicionais comercializados em maiores volumes (podendo sua produção no país significar vantagens econômicas, como redução do custo de transporte e economias de escala), com preços geralmente mais baixos em relação à média dos fármacos. Apesar da incompatibilidade dos dados fornecidos pelas diversas fontes (CDI, MEIQ, CACEX, etc.), que não permitem avaliar a evolução da participação da produção e das importações na oferta interna das principais classes de biofármacos, os dados apresentados na Tabela 25 mostram que a participação das importações das principais classes de biofármacos no conjunto dos fármacos manteve-se relativamente estável du-

rante a década de 80, situando-se em torno de 16%, no caso dos antibióticos, e em torno de 12%, no caso das vitaminas, o que, por sua vez, revela a magnitude do peso dos produtos biotecnológicos nas importações de princípios ativos, mesmo não considerando diversos outros grupos de produtos (aminoácidos, corticosteróides, etc.).

TABELA 25

EVOLUÇÃO DAS IMPORTAÇÕES DE FÁRMACOS E PARTICIPAÇÃO DA CLASSE DOS ANTIBIÓTICOS E DAS VITAMINAS (USO HUMANO E VETERINÁRIO)

(milhões de dólares)

ANO	FÁRMACOS	ANTIBIÓTICOS	(%)	VITAMINAS	(%)
1981	210,7	49,5	23,5	34,1	16,2
1982	277,4	46,8	16,9	31,9	11,5
1983	226,6	36,7	16,2	31,2	13,8
1984	185,7	27,3	14,7	21,9	11,8
1985	200,4	31,4	15,7	24,7	12,3
1986	241,3	45,2	18,7	41,9	17,4
1987	278,3	45,8	16,5	33,8	12,1

FONTE: CDI/GS-III e CACEX.

Informações de um estudo da FTI (1980) fornecem alguns indicadores da natureza da produção local de biofármacos (definindo estes como os fármacos de base técnica fermentativa, quais sejam: antibióticos, vitaminas, corticosteróides e aminoácidos) que procuraremos resumir a seguir, mesmo considerando a defasagem já algo acentuada dos (únicos) dados disponíveis.

Em primeiro lugar, nota-se pela Tabela 26 que a produção local é fortemente concentrada na classe dos antibióticos. Estes respondiam por mais de 90% do valor da produção do universo considerado, a despeito de sua participação no mercado interno situar-se em 60% das vendas de biofármacos. Deste modo, pelo menos até o final

TABELA 26

PARTICIPAÇÃO DAS DIFERENTES CLASSES DE BIOFÁRMACOS
NO VALOR TOTAL DA PRODUÇÃO E NA DEMANDA INTERNA - 1978
 (Amostra selecionada)

CLASSE/GRUPO	PARTICIPAÇÃO NO VALOR DA PRODUÇÃO(%)	PARTICIPAÇÃO NA DEMANDA INTERNA(%)
Aminoácidos	0,6	ND
Antibióticos	91,0	58
.Aminoglicosídeos	6,1	-
.Antifúngicos	0,2	-
.Cefalosporinas	0,8	-
.Macrolídeos	8,2	-
.Penicilinas	47,1	-
.Rifamicinas	17,2	-
.Tetraciclinas	11,5	-
Corticosteróides	3,5	17
Vitaminas	4,9	25
TOTAL	100,0	100

Nota: ND - Não disponível

FONTE: FTI, 1980 (agregação de diferentes tabelas).

da década passada, a produção de matérias-primas biofarmacêuticas no país restringia-se basicamente a antibióticos. No interior desta classe verificamos que o principal grupo, que respondia por quase 50% da produção local, era o das penicilinas, certamente um dos biofármacos de uso e tecnologia mais difundidos, cuja evolução associou-se mesmo com o início da expansão e gestação da atual estrutura da indústria farmacêutica mundial. Observe-se que mesmo os outros grupos de antibióticos com participação expressiva são princípios ativos tradicionais.

Em segundo lugar, a Tabela 27 mostra como a produção de biofármacos no país é dominada pelas filiais que controlam o mercado biofarmacêutico final. Das 17 empresas produtoras em 1978, somente 3 eram empresas nacionais (uma delas com a participação quase desprezível de 0,2%) com uma participação conjunta de 14% no valor da produção, sendo, provavelmente, ainda inferior à verificada para o conjunto da produção de fármacos no ano (vide Tabela 18 no Capítulo anterior). Nesta mesma tabela, podemos também analisar o padrão de atuação das firmas. Há uma nítida tendência ao exercício da liderança em grupos particulares de produtos. Dos 10 grupos da amostra, 5 são constituídos por uma única empresa (100% do valor da produção) e os demais tendem a comportar um reduzido número de empresas com participação majoritária. Mesmo no grupo mais tradicional das penicilinas, 2 empresas respondem por mais de 50% do valor da produção.

Finalmente, o referido estudo indica o destino da produção de biofármacos para alguns grupos de antibióticos. Em concordância com a hipótese mencionada no Capítulo anterior, os produtores mais dinâmicos tendem a realizar sua produção de matérias-primas de modo integrado com a produção final de medicamentos, criando divisões específicas para a etapa química ou biotecnológica e para a etapa de formulação de medicamentos, de forma a usufruir plenamente os

TABELA 27

PARTICIPAÇÃO DAS EMPRESAS NO VALOR DA PRODUÇÃO NOS GRUPOS E NO
TOTAL EM 1978 (%)

EMPRESA	GRUPO											Total
	Aminoácidos	Antibióticos	Aminoglicosí- deos	Antifúngico	Cefalosporinas	Macrolídeos	Penicilinas	Rifamicinas	Tetraciclina	Corticóides	Vitaminas	
FONTOURA WYETH		15,8	34				26,1					14,4
BAYER		14,0					27,4					12,9
CIBA		11,2						59				10,2
CIBRAN *		10,1				100	2,0					9,2
QUIMASA		9,9					13,0		25			9,0
LEPETIT	100	7,7						41				7,6
PFIZER		7,3							58			6,7
SINTEQUIM		6,0					11,6			23,7		6,6
LORENZINI *		5,2			100		8,5					4,7
QUIMIO										100	20,1	4,4
SQUIBB		3,5	25	100			3,2				3,5	3,4
SINTEBRAS		2,7					5,4					2,6
MERCK										50,6		2,5
ESSEX		2,8	41									2,5
CYNAMID		2,1							17			1,9
BEECHAM		1,3					2,5					1,2
NEOMED *		0,2					0,3					0,2
TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Nota: As empresas assinaladas com * eram majoritariamente nacionais em 1978.

FONTE: FTI (1980), apud Gadelha, 1986.

ganhos de diferenciação de produtos e de comercialização. Seguindo esta tendência, as empresas engajadas na produção de alguns dos grupos de biofármacos levantados pela FTI destinavam, em média, 62% de suas vendas para o consumo cativo. Se considerarmos ainda que parte da produção é exportada para empresas do mesmo grupo a que pertencem, vemos claramente que para as firmas líderes do segmento biofarmacêutico a produção de matérias-primas (ou princípios ativos) tende a ser integrada à sua produção de medicamentos, onde situa-se o enfrentamento concreto entre os distintos capitais. Observe-se que mesmo as empresas, geralmente nacionais, que entraram de início especificamente na produção de biofármacos são impelidas pela concorrência a se integrar para frente, na medida em que adquirem maior porte e passam a ter um maior peso no mercado. A Cibran, por exemplo, cujo caso veremos com mais detalhe adiante, está em processo de implantação de uma divisão de formulação, adotando um padrão semelhante ao das empresas estrangeiras do segmento.

Em um nível estritamente tecnológico, devemos ainda enfatizar que o emprego da biotecnologia na produção de biofármacos, particularmente dos gerados por fermentação, guarda algumas especificidades relativamente ao conjunto dos princípios ativos farmacêuticos. A cópia dos processos biológicos requer, supondo-se a inexistência de proteção patentária, não só o desenvolvimento imitativo laboratorial com base nos processos descritos na literatura e em atividades de engenharia reversa, como mencionamos no Capítulo anterior, mas também, e fundamentalmente, o acesso aos microorganismos produtores adequados à produção industrial. Não basta adquirir (por exemplo em coleções oficiais ou instituições científicas) ou isolar uma espécie conhecida de um microorganismo produtor, pois seu rendimento geralmente é incompatível para a produção em escala, sobretudo tendo-se

em conta a experiência e o desempenho internacional na sua produção. A obtenção de uma cepa produtora constitui o primeiro passo de um longo processo de busca e seleção onde se determina o microorganismo mais adequado e as condições, bastante restritivas, do processo biológico, tais como: meio de cultura adequado, pH, pressão, agitação, "timing" das reações, etc. (*). Assim, mesmo que se obtenha o microorganismo adequado, se as condições do processo não forem adaptadas às suas especificidades o rendimento pode não ser economicamente viável.

Isto tem uma dupla implicação: por um lado, o domínio oligopolístico sobre as cepas produtoras agrega-se às patentes e ao know-how como importante fonte de apropriabilidade sobre os desenvolvimentos tecnológicos obtidos pelas firmas líderes multinacionais; por outro lado, o rendimento dos processos - que mostramos não ser estratégico para o conjunto do setor farmacêutico - adquire uma particular importância no segmento biofarmacêutico. No caso das novas biotecnologias, e em particular do emprego da engenharia genética, as dificuldades são ainda maiores pois os microorganismos geneticamente manipulados não estão disponíveis na natureza, o que dificulta mais ainda sua difusão de acordo com uma estratégia de imitação.

(*) Estima-se que o rendimento de uma cepa produtora de penicilina já aumentou, desde sua descoberta, em aproximadamente 100 vezes (BID, 1988), evidenciando a complexidade e a potencialidade do desenvolvimento de bioprocessos.

A partir dos elementos apresentados até aqui, podemos afirmar que a introdução de processos biotecnológicos no segmento biofarmacêutico tem ocorrido de modo subordinado às estratégias das empresas multinacionais, tanto em função de suas vantagens tecnológicas quanto, e principalmente, pelo largo predomínio que possuem no segmento final de formulação. Este predomínio, ao representar uma garantia de mercado (cativo) para sua produção de biofármacos, implica uma quase ausência de riscos comerciais para projetos de investimentos nos princípios ativos biotecnológicos. O início da produção destas substâncias no país pode ser explicado tanto por fatores de natureza técnica ou econômica quanto por estratégias competitivas defensivas destas empresas. No primeiro caso, pode-se formular a hipótese de que estas empresas produziram aqueles princípios ativos mais difundidos e que apresentam um volume de produção significativamente superior à média dos produtos farmacêuticos - vitamina C e penicilinas por exemplo -, de modo que sua produção interna seria economicamente viável - por envolver economias de escala não desprezíveis (*) e de transporte, dentre outros incentivos. Alguns biofármacos da classe dos antibióticos (penicilinas e tetraciclina, principalmente) tiveram inclusive sua produção iniciada nas décadas de 1950 e 1960 sem que houvesse fatores "exógenos" de estímulo à integração da produção. Isto certamente explica a concentração da produção local de princípios ativos biotecnológicos no grupo mais tradicional, característico do paradigma biotecnológico utilizado pela moderna indústria farmacêutica: as penicilinas. No segundo caso, as empresas estrangeiras iniciariam a produção de biofármacos para se antecipar a uma eventual produção por empresas nacionais - estimuladas por fatores exógenos -, usufruindo das vantagens que possuem para entrar na produção de princípios ativos. Este parece ser o prin-

(*) A presença de economias de escala para certos produtos que geralmente são demandados em quantidades expressivas, foi sugerida por especialistas diversos da indústria e da academia.

principal fator explicativo da expansão destas empresas a partir da década de 70.

Com relação às empresas nacionais, devemos observar que, notadamente nesta década, surgiram alguns projetos bem sucedidos de produção de princípios ativos biotecnológicos. Como veremos adiante, a viabilidade destes projetos somente tornou-se possível pela conjunção de uma série de fatores favoráveis que reduziram ou pelo menos atenuaram o risco tecnológico e comercial das empresas nacionais.

Apresentaremos a seguir os principais resultados que obtivemos no levantamento de campo realizado junto a duas empresas estrangeiras e duas empresas nacionais do segmento biofarmacêutico, representativas das iniciativas internas na produção de substâncias ativas biotecnológicas(*), que permitirão avaliar o conteúdo das atividades tecnológicas efetuadas internamente, bem como as possibilidades e limitações do progresso técnico em biotecnologia/saúde no segmento.

Vejamos inicialmente algumas características das empresas estrangeiras visitadas. Como mostram os Quadros 18 e 19, que sumarizam as principais informações obtidas nas entrevistas, estas empresas americanas atuam voltadas predominantemente para o mercado farmacêutico final e produzem algumas das matérias-primas que consomem, particularmente antibióticos. Ao contrário do que ocorre com outras empresas produtoras destes biofármacos, tanto a Squibb quanto

(*) Em geral o levantamento de campo efetuado procurou centrar-se nas iniciativas de empresas nacionais, já que no caso das empresas estrangeiras os condicionantes de sua integração e desenvolvimento tecnológico são razoavelmente conhecidos e dependentes da estratégia internacional do grupo a que pertencem. Não obstante, pela importância decisiva que possuem neste segmento, achamos que seria enriquecedor incluir duas filiais cuja atuação no Brasil fosse característica das empresas estrangeiras que produzem matérias-primas e que possuem alguma atividade de desenvolvimento tecnológico.

PERFIL DE EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA - PFIZER

CARACTERIZAÇÃO		OBS.
FUNDAÇÃO (entrada)	1965	- A filial do Brasil é a 6ª filial do mundo do grupo Pfizer, que em conjunto possui cerca de 40.000 funcionários.
PROPRIEDADE DO CAPITAL	Estrangeira (Pfizer-EUA)	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS	± 900	
LINHA DE PRODUTOS	Produtos agropecuários, medicamentos éticos e biofármacos para uso cativo	
ATIVIDADES EM BIOTECNOLOGIA	Produz oxitetraciclina (medicamento terramicina) por fermentação	
MERCADO		OBS.
FATURAMENTO	US\$ 61 milhões (inclui produtos para a agropecuária)	- O "marketing" da área farmacêutica é voltado para a classe médica - A produção de biofármacos para uso cativo somente é efetuada nos EUA, Itália e Brasil
MERCADO ATINGIDO	Medicamentos éticos e agropecuários	
MERCADO BIOTECNOLÓGICO (Saúde)	É o único produtor de oxitetraciclina no país	
TECNOLOGIA		OBS.
ORIGEM	Pfizer mundial	- A Oxitetraciclina foi desenvolvida pela própria empresa em 1950 - Gasto mundial em P&D: 1987: US\$401 milhões 1988: US\$467 milhões - A empresa possui Centros de P&D nos EUA, Inglaterra, Japão e Alemanha. Realiza atividades em engenharia genética e fermentação
ATIVIDADES DE P&D	Otimização e adequação dos processos às condições locais (equipamentos e matérias-primas), melhoria e manutenção das cepas produtoras	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS EM P&D	Entre 15 e 20	
GASTOS	ND	
APOIO GOVERNAMENTAL		OBS.
CAPITAL	- Não mencionado. Estima-se que os maiores incentivos foram concedidos para sua entrada no país.	
TECNOLOGIA		
MERCADO	- O mercado representado pela CEME não é de grande magnitude para a empresa	
OUTROS		
PERSPECTIVAS		OBS.
Em termos internacionais a empresa espera entrar numa nova fase de descoberta de novas drogas. No Brasil está realizando um investimento de US\$10 milhões para duplicar sua capacidade de fermentação		

Notas: As informações são de caráter qualitativo, sujeitas a imperfeições típicas dos levantamentos efetuados com base em entrevistas.

FONTE: Entrevista realizada em 1988 e publicações da empresa.

PERFIL DE EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA - SQUIBB

CARACTERIZAÇÃO		OBS.
FUNDAÇÃO (entrada)	1953	- Dos 1.200 funcionários da empresa, 65% estão engajados diretamente na produção, sendo 150 na produção de antibióticos por fermentação
PROPRIEDADE DO CAPITAL	Estrangeira (Squibb-EUA)	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS	1.200	
LINHA DE PRODUTOS	Medicamentos éticos e biofarmacos (antibióticos) para uso cativo	
ATIVIDADES EM BIOTECNOLOGIA	Produção fermentativa de penicilinas	
MERCADO		OBS.
FATURAMENTO	ND (estimativa: \pm US\$30 milhões)	- Aproximadamente 20% da produção de penicilina é exportada e 80% da produção de micotastina, sobretudo para a filial de Porto Rico que faz a formulação - O "marketing" envolve \pm 300 funcionários (25%) e direciona-se para a classe médica
MERCADO ATINGIDO	Medicamentos éticos	
MERCADO BIOTECNOLÓGICO (Saúde)	É um dos maiores produtores de penicilina no país e o único que produz micotastina e anfotericina (biofármacos)	
TECNOLOGIA		OBS.
ORIGEM	Squibb mundial	- Os biofármacos foram desenvolvidos pela empresa nos anos 40/50 - O núcleo de P&D foi implantado há mais ou menos 15 anos - Atualmente possui um centro de pesquisa em biotecnologia nos EUA com mais de 1000 funcionários
ATIVIDADES DE P&D	Otimização e adequação dos processos às condições locais	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS EM P&D	11 (1 mestre)	
GASTOS	ND	
APOIO GOVERNAMENTAL		OBS.
CAPITAL		-
TECNOLOGIA	Não mencionado. Estima-se que os principais incentivos foram concedidos para sua entrada no país	
MERCADO		
OUTROS		
PERSPECTIVAS		OBS.
	ND	

Notas: As informações são de caráter qualitativo sujeitas a imperfeições típicas dos levantamentos efetuados com base em entrevistas.

FONTE: Entrevista realizada em 1988.

a Pfizer realizam no Brasil a etapa biotecnológica de fermentação. Os principais produtos fermentados (Penicilina no caso da Squibb e Oxitetraciclina no caso da Pfizer) são produtos largamente conhecidos no mercado mundial e no âmbito das próprias empresas. A Oxitetraciclina, por exemplo, foi desenvolvida pela própria Pfizer americana em 1950. A origem da tecnologia empregada por estas empresas - mesmo a relacionada às atividades de formulação - são integralmente fornecidas e geradas no âmbito do grupo a que pertencem. A Pfizer mundial gasta somas em torno de US\$450 milhões de dólares em atividades de P&D dispondo de diversos centros nos países desenvolvidos, localizados nos Estados Unidos (o principal), Inglaterra, França e Japão, procurando beneficiar-se das vantagens oferecidas pela capacitação científica e tecnológica específica a cada um destes países. No Japão e na Inglaterra, por exemplo, os centros da empresa direcionam suas atividades sobretudo para as tecnologias de fermentação - de natureza mais básica na Inglaterra e vinculada mais ao bioprocessamento no Japão. A Squibb, por sua vez, concentra suas atividades de pesquisa nos Estados Unidos e mesmo a produção de matérias-primas somente é verificada nas filiais da Itália e do Brasil e de modo limitado a alguns poucos produtos. Estima-se que somente nas atividades de P&D em biotecnologia, incluindo atividades em engenharia genética, estão envolvidos aproximadamente 1000 funcionários da empresa (Centro de New Brunswick) com nível de qualificação e especialização bastante elevados.

Frente ao porte econômico e tecnológico destas empresas no interior da indústria farmacêutica mundial - como vimos no Capítulo II (Quadro 3), a Pfizer ocupa a 6ª posição e a Squibb a 19ª entre as 25 maiores empresas farmacêuticas do mundo com gastos em atividades de P&D superiores a 10% das vendas farmacêuticas - é natural que as filiais implantadas aqui funcionem como divisões produtivas operacionais dos grupos a que pertencem, cujas estratégias tec

nológicas são fortemente subordinadas à política geral das matrizes quanto à geração e difusão de tecnologia entre as empresas atuantes em diferentes mercados. Deste modo, não faz sentido dispersar os esforços tecnológicos já acumulados nos países desenvolvidos em regiões que apresentam um baixo potencial de geração de "externalidades" relacionadas à sua infra-estrutura científica e tecnológica, não sendo atrativa a implantação de estruturas mais complexas de P&D.

Conforme levantado nas entrevistas (junto às empresas e a outras fontes), as duas empresas estrangeiras visitadas são das poucas que possuem atividades internas de desenvolvimento em processos biotecnológicos em saúde. Mesmo assim, as estruturas de P&D montadas são bastante simples, de pequena magnitude - empregam entre uma e duas dezenas de pessoas incluindo pessoal de nível técnico e de apoio - e organizadas de forma totalmente complementar à fonte "exógena" (intra-grupo) de tecnologia. As atividades de P&D voltam-se claramente, em ambas as empresas, para a adaptação dos processos biotecnológicos às condições internas, especificamente no que se refere a matérias-primas e insumos, materiais e equipamentos e condições ambientais. Além disso, estas atividades também ligam-se à manutenção das cepas de microorganismos desenvolvidas pelas matrizes e para a eventual obtenção de melhorias marginais na sua produtividade. Observe-se que mesmo o desenvolvimento de novas cepas mais produtivas para a produção de biofármacos tradicionais (como os produzidos por estas empresas no Brasil) - não envolvendo inovações em produtos - é efetuado nos centros de P&D localizados nos países desenvolvidos, na medida em que se requer uma atividade de maior complexidade. Deste modo, podemos dizer que as filiais aqui implantadas, quando possuem estruturas de P&D como as duas visitadas, restringem suas atividades de desenvolvimento à otimização dos processos, dentro dos limites tecnológicos oferecidos pelas possibilidades associadas aos microorganismos e processos básicos desenvolvidos no exterior, que representam inequivocamente o cerne do progresso técnico

co nos processos biotecnológicos que utilizam. Suas atividades tecnológicas podem, assim, ser vistas como uma extensão, marginal, das desenvolvidas mundialmente pelo grupo.

No grupo de empresas nacionais, devemos assinalar que a situação atual não difere muito da verificada no final da década passada (vide Tabela 27), quando somente um reduzidíssimo número de empresas produziam substâncias ativas biotecnológicas. Certamente, as duas empresas visitadas (Cibran e Biobrás) são as principais iniciativas privadas nacionais em biotecnologia no segmento biofarmacêutico. A Cibran e a Biobrás estão entre as vinte maiores empresas produtoras de fármacos (somente quatro são nacionais), ocupando respectivamente a 3ª e a 16ª posição, incluindo as empresas que utilizam processos sintéticos. Procuraremos descrever a seguir a experiência destas duas empresas, que pelas especificidades e riqueza de suas trajetórias de crescimento serão tratadas separadamente.

A) CIBRAN

A Cibran foi fundada em 1974 com o objetivo - naquela época ainda genérico - de produzir antibióticos (fármacos), particularmente penicilina. Seria a primeira empresa de capital nacional a entrar neste mercado, dominado, até então, por grandes grupos multinacionais (Fontoura-Wyeth, Squibb, etc.). De acordo com seu presidente e sócio fundador - Dr. Osmar Xavier - três fatores foram estratégicos para a viabilização do investimento:

1. A não aceitação do patenteamento de produtos e processos na área farmacêutica a partir de 1969 (até então aceitava-se patentes de processos). Isto seria condição "sine qua non" para entrar numa área complexa como a de antibióticos, na qual não havia uma capacitação nacional tecnológica mínima que permitisse o aperfeiçoamento imitativo dos processos tradicionais;

2. Atuação de organismos de fomento, particularmente do BNDE e de suas subsidiárias. Este organismo, seguindo as diretrizes desenvolvimentistas do governo Geisel, participou acionariamente do empreendimento com 33% do capital investido, além da concessão de financiamento de longo prazo com taxas de juros reduzidas;

3. Criação da Central de Medicamentos (CEME). A existência de um organismo público que centralizasse as compras governamentais de fármacos e medicamentos representava uma possibilidade de garantia de um mercado mínimo para os antibióticos a serem produzidos pela empresa.

Além destes fatores, a empresa contou com a participação de empresas estrangeiras, na forma de "joint-venture", que permitiu o acesso às tecnologias utilizadas.

O desenvolvimento da empresa de 1974 até hoje caracterizou-se por duas fases distintas. Na primeira fase (1974-1979), estabeleceu-se uma articulação com uma firma portuguesa (CIPAN), em conjunto com o BNDE (cada agente possuía 1/3 do capital), voltada para a produção de antibióticos semi-sintéticos (tetraciclinas e ampicilinas). Nesta fase, somente se efetuavam os procedimentos finais de síntese química, não havendo uma integração para a etapa fermentativa.

A partir de 1980, ano em que iniciou-se a segunda fase, houve uma mudança do sócio estrangeiro: a CIPAN saiu da sociedade e a multinacional americana - Abbott - entrou com 1/3 do capital. Esta mudança teve um impacto radical nas atividades da empresa. A Cibran passou a ser uma empresa caracteristicamente de biotecnologia, direcionada para a produção verticalizada de antibióticos (fármaco) utilizando processos fermentativos. Em 1981 iniciou-se a produção do antibiótico Eritromicina, escolhido em decorrência do elevado ní-

vel de importações vigentes, tornando-se o principal produto da empresa desde então. Posteriormente, a Cibran, em seu processo de crescimento, diversificou sua produção biotecnológica passando a ofertar Gentamicina e, mais recentemente, Lincomicina.

Após este processo de diversificação para trás - passando do processo da síntese química para o de fermentação - a empresa está caminhando para a etapa de formulação e venda ao consumidor final dos antibióticos que produz. Já estão no mercado os medicamentos Inflaren e Linco-Plus, entre outros, com a marca Cibran. Este processo fez com que se estabelecesse uma nítida distinção entre a divisão química e a divisão farmacêutica da empresa. O objetivo é que esta última baseie-se tanto nos biofármacos produzidos internamente quanto nos adquiridos de outras empresas ou importados.

Desde o início de sua produção biotecnológica, a Cibran entrou numa trajetória de crescimento, tornando-se a maior produtora de antibióticos por fermentação da América Latina, com capacidade produtiva de 140 toneladas/ano, o segundo produtor mundial de Eritromicina e a terceira empresa do setor químico-farmacêutico nacional (CDI, 1987), com faturamento anual de aproximadamente US\$30 milhões e um quadro de pessoal de 800 funcionários (vide Quadro 20 a seguir).

Como é característico do padrão competitivo vigente, há uma tendência da empresa suprir a totalidade da demanda interna dos fármacos que produz (a competição se dá através de fármacos substitutos produzidos por outras empresas). O seu mercado externo, apesar de não representar uma proporção elevada de seu faturamento - inferior a 5% -, é de extrema relevância para alguns de seus produtos, como é o caso da Lincomicina, cujas exportações atinge 40% de suas vendas. Para a aceitação internacional dos antibióticos da

Cibran foi absolutamente fundamental a obtenção de certificado do "Food and Drug Administration" (EUA), aprovando a qualidade de sua produção.

O mercado de fármacos da empresa (divisão química) é basicamente inter-empresarial, compreendendo inclusive empresas estrangeiras (Eli Lilly, Abbott, Du Pont, Cyanamid, etc.), que utilizam os antibióticos na formulação final dos medicamentos que produzem. Adicionalmente, parte dos fármacos são destinados ao consumo cativo e uma parcela importante é comprada pela CEME para formulação pelos laboratórios oficiais. Com relação à divisão farmacêutica, o mercado (ético) é constituído preponderantemente pela CEME, havendo também vendas à clínicas e hospitais.

Atualmente, além da continuidade da diversificação de sua produção fermentativa - estão previstos investimentos para a produção de novos antibióticos (Rifamicina e Rifampicina) -, a principal estratégia de mercado da empresa é a ampliação de sua produção de medicamentos finais, com o conseqüente aumento do consumo cativo dos fármacos produzidos. A divisão farmacêutica já responde por 25% do faturamento da empresa e a meta é elevar esta participação para 50%.

No total do faturamento da CIBRAN, as compras governamentais, via CEME (MS), situam-se entre 30% e 40% do valor das vendas, apesar das oscilações existentes nas compras anuais deste órgão. Segundo mencionado na entrevista, este mercado, a despeito de ser menos rentável, é fundamental para a redução dos riscos comerciais da empresa e para a viabilidade do desenvolvimento (imitativo) de novos produtos.

Com relação à trajetória tecnológica da empresa, devemos

ênfatisar que sua capacitação foi inicialmente adquirida mediante o estabelecimento de associações com firmas estrangeiras. Em sua primeira fase, a associação com a firma portuguesa permitiu a absorção de tecnologias de síntese orgânica utilizadas na elaboração dos antibióticos semi-sintéticos. No entanto, foi a partir da "joint-venture" estabelecida com a Abbott que a empresa deu um salto tecnológico decisivo em uma tecnologia de grande complexidade relativamente aos padrões nacionais: as tecnologias de fermentação de antibióticos em grande escala. O melhoramento de cepas dos microorganismos produtivos, o controle e adequação do processo fermentativo propriamente dito (que apresenta baixa margem de tolerância frente às condições das reações) e as atividades de extração e purificação de produtos com rígidos requerimentos de controle de qualidade, envolviam conhecimentos não disponíveis localmente, a não ser numa escala muito reduzida. Hoje em dia, a Cibran opera fermentadores de grande porte com capacidade de 120 mil litros e rendimento de 90 mil litros, o que é inédito para empresas nacionais atuantes na área farmacêutica.

Adicionalmente às tecnologias transferidas pelos sócios estrangeiros, as principais fontes tecnológicas da empresa são consultores internacionais, fornecedores de máquinas e equipamentos e seu próprio departamento de P&D.

Mesmo antes de iniciar a produção fermentativa, a Cibran já havia instalado um laboratório especializado em microbiologia e engenharia de processos, que permitia à empresa absorver e aperfeiçoar as tecnologias transferidas, particularmente as associadas ao desenvolvimento e manutenção das propriedades dos microorganismos e ao "engineering" ("scale-up" e otimização de processos).

Atualmente, a empresa gasta aproximadamente 10% de seu

faturamento líquido nas atividades de P&D (por volta de US\$3 milhões /ano), o que representa um nível elevado frente às iniciativas nacionais e se explica, sobretudo, pelos requerimentos dos processos biotecnológicos utilizados. Além da absorção das tecnologias vinculadas à produção de um novo produto pela empresa, o setor de P&D dedica-se de forma sistemática à melhoria das técnicas operacionais, ao aumento dos rendimentos dos processos e à obtenção de economias de escala, tidas como relevantes pelos executivos da empresa.

Avalia-se que a Cibran já atingiu uma autonomia tecnológica relativa - que permite ganhos cumulativos à empresa -, atestada pelo desenvolvimeto recente das lincomicinas através de esforços próprios e de consultorias internacionais (*). Hoje o Brasil é um dos dois únicos países do mundo que possuem a tecnologia deste produto (além da Cibran somente a Upjohn o produz). Evidenciando a importância da apropriação privada das tecnologias farmacêuticas, a Cibran adota uma política de não transferir a tecnologia adquirida, a despeito das ofertas já apresentadas, centrando suas atividades na venda dos fármacos ou na utilização em seu consumo cativo pela divisão farmacêutica.

Os planos futuros de desenvolvimento tecnológico da empresa, além da manutenção de suas atividades rotineiras, voltam-se à absorção de tecnologia de novos antibióticos, a exemplo das Rifampicina e Rifamicinas. Para tanto, e de forma inédita, estão se estabelecendo contatos efetivos para transferência de tecnologias disponíveis nos países do leste europeu.

O Quadro 20 apresentado a seguir procura sintetizar as principais informações obtidas sobre a Cibran.

(*) Nas entrevistas não se detalhou todo o processo por envolver questões consideradas sigilosas.

PERFIL DE EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA - CIBRAN

CARACTERIZAÇÃO		OBS
FUNDAÇÃO	1974	- Inicialmente o BNDES participava com \pm 1/3 do capital - A produção biotecnológica fermentativa somente iniciou-se em 1981 a partir da associação com a Abbott firmada no ano anterior
PROPRIEDADE DO CAPITAL	Majoritariamente privado nacional { 68,60% - Nacional 31,40% - Abbott	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS	\pm 800	
LINHA DE PRODUTOS	Biofármacos: Eritromicinas, Gentamicinas, Lincomicinas e antibióticos semi-sintéticos. Produtos formulados: Inflôren, Lincoplus, amplomicina, etc.	
ATIVIDADES EM BIOTECNOLOGIA	Opera fermentadores de grande porte (120.000 litros de capacidade) para a produção de antibióticos. Desenvolvimento de processos	
MERCADO		OBS
FATURAMENTO (1988)	\pm US\$30 milhões (exportações:5%)	- É a 3ª empresa produtora de fármacos no Brasil (GS-III/CDI, 1988) e o maior produtor de antibióticos (fármacos) da América Latina - As exportações são particularmente importantes para as lincomicinas: 45% do mercado
MERCADO ATINGIDO	Mercado inter-industrial (75%) e de medicamentos éticos (25%)	
MERCADO BIOTECNOLÓGICO (Saúde)	É o único produtor de Eritromicina (principal produto da empresa), Lincomicina e Gentamicina (Biofármacos)	
TECNOLOGIA		OBS
ORIGEM	Implantação da produção fermentativa (Eritromicinas): Abbott. Desenvolvimento interno imitativo.	- Atualmente tem-se obtido tecnologias do exterior (particularmente os microorganismos produtores) por modalidades diversas. Países mais independentes do Leste Europeu estão ganhando uma crescente importância no fornecimento de tecnologia
ATIVIDADES DE P&D	Absorção e aperfeiçoamento das tecnologias desenvolvidas externamente. Otimização de processos	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS EM P&D	ND	
GASTOS	\pm 10% do faturamento líquido	
APOIO GOVERNAMENTAL		OBS
CAPITAL E FINANCIAMENTO	BNDES	- O mercado governamental permite a garantia de um nível operacional mínimo mesmo sendo menos rentável. Isto atenua os riscos comerciais e tecnológicos da empresa
TECNOLOGIA	Somente apoio indireto via capital e mercado	
MERCADO	A CEME responde por entre 30% e 40% do mercado da empresa	
OUTROS	-	
PERSPECTIVAS		OBS
Diversificação da produção: aumento da participação da divisão de formulação para 50% e produção de novos biofármacos (Rifamicinas, Rifampicinas, etc.)		

Notas: As informações são de caráter qualitativo sujeitas a imperfeições típicas dos levantamentos efetuados com base em entrevistas.

FONTES: Entrevista realizada em 1988, publicações da empresa e Jornal do Brasil de 26 de maio de 1988 (Balço patrimonial, demonstrativo de resultados e comentários).

B) BIOBRÁS

A Biobrás é um caso típico de empresa nacional de biotecnologia cuja matriz de sua formação está na Universidade. Sua origem está ligada à iniciativa de alguns professores e pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em aplicar industrial e comercialmente os conhecimentos adquiridos e desenvolvidos em processos bioquímicos.

A partir de alguns esforços iniciais, a empresa foi efetivamente fundada em 1975 em Montes Claros/MG, aproveitando os incentivos fiscais vinculados à implantação de projetos industriais na região da Sudene. O Capital da empresa foi constituído majoritariamente por sócios nacionais, havendo uma expressiva contribuição acionária do BNDES ao longo de seu desenvolvimento.

Inicialmente, as atividades da empresa voltavam-se para a prestação de serviço tecnológico e para a produção de insumos para a indústria alimentícia e farmacêutica, como: enzimas obtidas por extração (do pâncreas de animais, em particular) - renina, pepsina e proteomix (associação de tripsina e quimiotripsina) - e coalho para fabricação de queijos.

A área farmacêutica propriamente dita iniciou-se em 1978 através da formação de uma "joint-venture" com a multinacional americana Eli Lilly para a produção de insulina (hormônio pancreático), constituindo-se a empresa Biofar. O capital desta era 54% da Biobrás e 46% da Eli Lilly, havendo mais uma vez apoio financeiro do BNDES. A associação foi possibilitada através do estabelecimento de um acordo segundo o qual a Biobrás seria responsável pelas vendas no mercado interno e a Lilly pelas vendas no mercado internacional. Em 1982 a associação foi desfeita e a Biobrás adquiriu a participação acionária da empresa americana. Apesar desta in-

terrupção, a produção de insulina continuou se ampliando, mantendo sua liderança na linha de produtos da empresa.

Em conjunto com a FINEP, foi ainda criada por volta de 1977 uma subsidiária da Biobrás denominada de Bioferm. Esta seria a unidade de fermentação do grupo, devendo produzir inicialmente celulose por hidrólise de resíduos. Posteriormente, a empresa foi praticamente desativada, se bem que atualmente haja um projeto de reativação para produção de insulina por fermentação (utilizando bactérias geneticamente manipuladas), dentre outros produtos biotecnológicos.

O perfil atual da Biobrás é o de uma empresa de biotecnologia voltada para o campo da saúde humana. Ao passo em que a produção de coalho foi abandonada, criou-se uma divisão de reativos bioquímicos para diagnóstico e de meios de cultura e existem boas perspectivas de diversificação de suas atividades para o campo dos imunobiológicos, particularmente vacinas e reagentes para diagnóstico imunológico de doenças transmissíveis.

Do ponto de vista mercadológico, a Biobrás é uma empresa de porte médio com um faturamento anual entre US\$14 milhões e US\$15 milhões e aproximadamente 500 funcionários. Como podemos ver no Quadro 21 seu desempenho é sobremaneira dependente de um único produto: a insulina. O papel deste ganha ainda maior relevância de tivermos em conta que o proteomix - o segundo produto da empresa - é uma composição de enzimas extraídas do pâncreas suíno e bovino que, ao menos em parte, é reaproveitado em relação ao uso primário na produção de insulina. Na realidade, 90% do faturamento da empresa provém de uma mesma base de matéria-prima associada direta ou indiretamente à produção de insulina.

O mercado de insulina é constituído basicamente por em-

presas que a compram em sua forma bruta (como fármaco ou cristal) para posterior formulação e venda ao consumidor final. Aproximadamente 50% da produção do fármaco é destinada ao mercado externo, para o que também foi decisiva a aprovação pelo "Food and Drug Administration" (FDA) para comercialização nos EUA. No mercado interno, a Biobrás supre aproximadamente 98% do consumo local (*), evidenciando que as possibilidades de expansão interna no futuro são limitadas, a menos que haja uma mudança acentuada no padrão de consumo de insulina no Brasil.

Note-se que no mercado interno a Biobrás é dependente das compras efetuadas por empresas farmacêuticas formuladoras - a exemplo da Eli Lilly -, o que a torna bastante vulnerável às estratégias de suas concorrentes. Para enfrentar este problema e pelas possibilidades de ganhos que oferece, a empresa (tal como a Cibran) adotou recentemente uma estratégia de diversificação para o segmento de medicamentos criando uma unidade piloto de formulação.

As vendas da empresa são efetuadas diretamente (proteomix), por representantes e distribuidores (reagentes). Além disso, vende, por encomenda, à CEME. Todavia, o mercado governamental para os produtos da empresa é de pequena expressão. Talvez, com a nova divisão farmacêutica, a participação da CEME no faturamento da empresa torne-se mais significativa.

Da mesma forma que o desenvolvimento comercial da empresa, o desenvolvimento tecnológico envolveu duas etapas claramente distintas: antes e depois do projeto de insulina. Na primeira fase, voltada sobretudo para o desenvolvimento de processo bioquímico de extração de enzimas, as tecnologias originavam-se sobretudo da UFMG

(*) Os outros produtores são a Eli Lilly e a Novo Industri.

(Instituto de Ciências Biológicas), seja através do vínculo direto de algum de seus pesquisadores ou da prestação de serviços tecnológicos e consultoria, quase sempre em bases informais.

Na fase da insulina, houve um "salto" tecnológico - e econômico - da empresa, propiciado sobretudo pela articulação estabelecida com a Eli Lilly. A absorção da tecnologia e a própria viabilidade da associação foi possível em decorrência da pequena, porém, importante base tecnológica adquirida pela empresa, vinculada sobretudo ao conhecimento de processos bioquímicos de extração e à experiência no trato com uma matéria-prima comum: o pâncreas bovino e suíno. A associação permitiu uma efetiva absorção de tecnologia pela empresa brasileira pelo menos nas atividades de aplicação e de aperfeiçoamento dos processos - havendo treinamento de pessoal nas fábricas da Lilly nos EUA e na Inglaterra -, o que pode ser atestado pela continuidade da produção e do desenvolvimento tecnológico dos processos biotecnológicos introduzidos (aumento da qualidade e redução de custos). Segundo informações da empresa, por volta de 1986/1987 atingiu-se um patamar tecnológico competitivo em termos mundiais, o que contribuiu para que assumisse a 4ª posição entre os 5 maiores produtores mundiais de cristais de insulina (antes havia aproximadamente 12 fabricantes).

Os esforços tecnológicos atualmente mantidos pela empresa, cujo custo é estimado entre 7% e 8% de seu faturamento (por volta de US\$1 milhão/ano), são provenientes de um setor individualizado de P&D e das articulações tecnológicas mantidas com instituições de pesquisa. O setor de P&D volta-se sobretudo para a melhoria e escalonamento de processo, otimizando industrialmente os resultados das

pesquisas provenientes dos acordos tecnológicas da empresa. Em 1988 o setor dispunha de 15 funcionários (3% do pessoal da empresa), sendo 3 doutores, 1 mestre, 3 graduados e 8 técnicos.

Quanto às articulações tecnológicas, são mantidas basicamente com universidades locais, com destaque para: UFMG (Instituto de Ciências Biológicas) - desenvolvimento de vacina contra Leishmaniose (concluído) -, USP e UNB - desenvolvimento de insulina humana por engenharia genética (em andamento) - e Universidade de Ribeirão Preto (Centro Integrado de Química) - hidrolização de proteínas e análise de aminoácidos.

Além destes projetos citados, a empresa está trabalhando - direta e/ou articuladamente - no aperfeiçoamento da insulina bovina (3 aminoácidos diferentes da humana), da insulina suína (1 aminoácido diferente) e na transformação desta última em insulina humana por procedimento de síntese química, o que se soma ao projeto de produção direta de insulina humana por fermentação com recurso à engenharia genética.

O Quadro 21 apresentado a seguir fornece uma visão geral das atividades da empresa.

Tomando por base os resultados apresentados acima referentes às iniciativas locais no emprego da biotecnologia no segmento biofarmacêutico, podemos tecer algumas considerações de caráter mais geral sobre as perspectivas de progresso técnico na área.

De início, torna-se absolutamente claro que o Brasil está num processo incipiente de avanço produtivo e tecnológico no seg-

PERFIL DE EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA - BIOBRÁS

CARACTERIZAÇÃO		OBS
FUNDAÇÃO (entrada)	1975 (início das operações: 1978)	- O BNDES contribuiu decisivamente no estágio inicial da implantação do projeto de insulina (em 1983 ainda detinha 15% do capital da empresa) - A "joint-venture" com a Eli-Lilly foi formada em 1978 (empresa Biofar: 54% BioBrás, 46% Eli-Lilly)
PROPRIEDADE DO CAPITAL	Majoritariamente privado nacional: 91%	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS	496	
LINHA DE PRODUTOS	Insulina (bruta e formulada), enzimas, reativos bioquímicos, meios de cultura, serviços tecnológicos	
ATIVIDADES EM BIOTECNOLOGIA	Extração bioquímica de insulina e de enzimas. Desenvolvimento de novos processos	
MERCADO		OBS
FATURAMENTO (1988)	† US\$14 milhões (exportações: 30%)	- Participação (%) dos produtos no faturamento: Insulina 60% Enzimas 30% Reativos 5% Serviços 5% - 50% da produção de insulina é exportada
MERCADO ATINGIDO	Mercado inter-industrial (empresas formuladoras), medicamentos éticos (início), laboratórios de análise, etc.	
MERCADO BIOTECNOLÓGICO (Saúde)	A empresa praticamente supre o mercado local de insulina (Biofármaco): 98%	
TECNOLOGIA		OBS
ORIGEM	Insulina: Eli-Lilly. Outros produtos: articulação com instituições de pesquisa (UFMG, USP, UNB, etc) e desenvolvimento interno imitativo	Articulações: USP/UNB: desenvolvimento da insulina humana UFMG: vacina contra Leishmaniose e outros produtos SIDUS: (empresa argentina): desenvolvimento de interferona por rdna
ATIVIDADES DE P&D	Aperfeiçoamento da insulina bovina e suína e desenvolvimento da insulina humana por procedimentos sintéticos e eng. genética. Desenv. de outros produtos biotec.	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS EM P&D	15 (3 doutores, 1 mestre, 3 graduados e 8 técnicos)	
CASTOS	US\$1 milhão/ano (7% faturamento)	
APOIO GOVERNAMENTAL		OBS
CAPITAL E FINANCIAMENTO	BNDES	
TECNOLOGIA	FINEP (participação direta na área de fermentação)	
MERCADO	CEME (pequena participação nas vendas)	
OUTROS	Incentivos fiscais da SUDENE (a empresa situa-se em Montes Claros/MG)	
PERSPECTIVAS		OBS
Diversificação da produção para: reagentes biológicos para diagnóstico, imunobiológicos, produtos fermentados (insulina), etc.		- A divisão de formulação já está em fase piloto

Notas: As informações são de caráter qualitativo sujeitas a imperfeições típicas dos levantamentos efetuados com base em entrevistas.

FONTES: Entrevista realizada em 1988; RBT, junho de 1988; Gazeta Mercantil, 22/09 de 1986; e palestras proferidas pelo professor Mares Guías na I Fenabio (abril de 1988) e na comemoração dos 50 anos da FEA/UFRJ (setembro de 1988).

mento biofarmacêutico, típico do ocorrido há aproximadamente 4 décadas nos países desenvolvidos. Tanto as informações de natureza geral quanto as provenientes das empresas visitadas apontam para a concentração das iniciativas locais em produtos cujos processos clássicos de obtenção já foram descritos há muito tempo, como é o caso da insulina (anos 30), penicilina (anos 40), tetraciclina (anos 50), entre outros.

Não obstante, dada a complementariedade existente entre as novas e tradicionais biotecnologias, não havendo uma ruptura entre os dois conjuntos de procedimentos ao nível da base produtiva-industrial, a capacitação empresarial em biotecnologias mais clássicas apresenta-se como passo essencial da introdução de novas biotecnologias. Por exemplo, o recente interesse da Biobrás em articular-se com instituições de pesquisa para desenvolver um processo de produção de insulina por engenharia genética certamente só tem sido possível na presença de uma capacitação prévia acumulada em processos biotecnológicos tradicionais.

No grupo de empresas estrangeiras, verifica-se que suas atividades tecnológicas e perspectivas de progresso técnico jamais podem ser vistos de modo independente das atividades da matriz empresarial a que pertencem. Enquanto as estratégias operacionais e competitivas mais imediatas guardam um grau relativo de autonomia, as decisões referentes às inovações e ao direcionamento das atividades tecnológicas são dependentes da política e dos resultados efetivos obtidos pelas empresas a que estão vinculadas, posto que - como mencionado no Capítulo III - as atividades de P&D envolvem um alto grau de cumulatividade e indivisibilidade, tornando inexecutável sua reprodução (ou duplicação) no mercado local. Isto impõe um limite objetivo ao conteúdo das atividades tecnológicas efetuadas internamente, que são de magnitude reduzida relativamente ao porte das em

presas e voltadas para a adequação das tecnologias possuídas pelo grupo às condições locais, dentro dos limites impostos pelas tecnologias já desenvolvidas (ou absorvidas) internacionalmente. As filiais entrevistadas, por exemplo, realizam suas atividades tecnológicas a partir da base de microorganismos e das condições específicas das reações desenvolvidas previamente por suas matrizes.

Deste modo, é natural que as atividades destas empresas apresentam um baixo potencial de "transbordamento" ("spin-off") em termos da capacitação biotecnológica local. O número de pesquisadores que se capacitam em processos biológicos é reduzido, seu conhecimento é segmentado, limitando-se a uma parte final do processo de P&D, e o nível de articulação com instituições nacionais de pesquisa e de tecnologia é praticamente inexistente, posto que prescindível para as empresas líderes do oligopólio farmacêutico.

Observe-se que estas afirmações procuram realçar uma situação vigente no presente. Da mesma forma que as empresas estrangeiras, frente ao cenário de transformação da indústria farmacêutica, iniciaram um processo de verticalização da produção, contrariando certas visões determinísticas, não podemos tomar como um dado a não realização interna de atividades de P&D com maior conteúdo tecnológico. À medida em que se criem condições internas que impliquem a realização de atividades intensivas em tecnologia e no fortalecimento da infra-estrutura científica e tecnológica - algo que somente pode ser vislumbrado num horizonte longo de tempo - e que se adotem medidas indutoras, estas empresas poderiam "diversificar" suas atividades inventivas para o mercado local, instalando centros de P&D de maior porte no país.

Analisando conjuntamente as empresas nacionais visitadas - que, como já enfatizado, são as duas principais iniciativas locais

no segmento biofarmacêutico -, o primeiro elemento que observamos diz respeito à sua origem. Ambas empresas desenvolveram-se diretamente no segmento produtor de biofármacos, não havendo um processo clássico de diversificação das unidades empresariais nem para trás, a partir do segmento final de medicamentos, nem para a frente, a partir dos segmentos mais básicos da indústria química, como tem sido predominantemente no atual processo de transformação da indústria farmacêutica (vide Capítulo IV, tópico 5). A Biobrás e a Cibran enquadram-se no tipo de empresas (empresas do tipo "c" citadas no referido Capítulo) que, inicialmente, especializaram-se na produção de fármacos e seguiram trajetórias bem sucedidas de crescimento, aproveitando os estímulos que surgiram a partir da década de 70. Neste processo, em função do dinamismo apresentado, passou a se colocar a questão das novas oportunidades de expansão e da consolidação de suas posições no mercado biofarmacêutico, no sentido de superar o risco comercial de uma atividade monoprodutora num mercado volátil como o farmacêutico, o que as têm levado a adotar estratégias de verticalização da produção para os segmentos finais de formulação e de diversificação horizontal para a produção de novos biofármacos e de outros produtos como reagentes para diagnóstico e medicamentos.

Pensamos que este tipo de trajetória não é casual no segmento biofarmacêutico. De um lado, como mencionado no início deste Capítulo, o porte das empresas nacionais de medicamentos biofarmacêuticos é muito reduzido, o que inviabiliza uma trajetória de integração para a produção de biofármacos, ainda mais que os processos biotecnológicos são de difícil acesso no mercado local se comparados com os de síntese química, para os quais há uma oferta tecnológica mais expressiva (via Codetec, por exemplo). (*) De outro lado,

(*) Estima-se que uma fábrica para a produção de 275 toneladas por ano de penicilina (ácido aminopenicilínico - 6-APA) requer um investimento em capital fixo na ordem de US\$25 milhões (citado pelo Banco Mundial, 1988), o que é inacessível para empresas de porte reduzido.

as empresas nacionais de maior porte, proveniente dos setores químicos de base (sobretudo empresas petroquímicas), para as quais os investimentos na química fina não são de grande magnitude, têm sua capacitação tecnológica concentrada no paradigma de síntese química, o que as faz priorizar em suas estratégias de diversificação os setores com base tecnológica mais próxima a que já operam, tanto pela capacitação já adquirida nos processos de síntese quanto pelas possibilidades de estabelecer encadeamentos produtivos (do tipo insumo-produto) entre as empresas do grupo, gerando-se mercados cativos para os produtos mais básicos. (*) Ou seja, uma diversificação para a produção de biofármacos significaria para estas empresas (nos termos de Guimarães, 1982) tanto um afastamento de sua área de comercialização (entrada em um novo mercado) quanto de sua base tecnológica (adoção de um paradigma que lhes é completamente estranho). Certamente, isto não permite descartar estas empresas enquanto investidores potenciais em biotecnologia/saúde, mas permite inferir que esta não constitui sua área preferencial de diversificação para a indústria farmacêutica.

Assim sendo, no processo de transformação pelo qual passa a indústria farmacêutica o segmento biofarmacêutico nacional não deve ser ocupado predominantemente através de um desdobramento natural das atividades das empresas atuantes no mercado final de medicamentos ou na química de base. A presença de estímulos adicionais e específicos ao segmento cumpre um papel fundamental para a realização de investimentos privados nacionais na área.

Os casos da Biobrás e da Cibran ilustram bem a importância da convergência de uma série de fatores indutores para a entrada e desenvolvimento biotecnológico no segmento. Concretamente, ambas

(*) Neste sentido, podemos afirmar que o segmento biofarmacêutico apresenta um baixo grau de encadeamento setorial no interior do complexo químico.

as empresas contaram, em maior ou menor grau, com a participação acionária e financeira (de longo prazo) do Estado na realização inicial do empreendimento em biofármacos -- sobretudo através do BNDES --, com a garantia de um mercado mínimo representado pela compra da CEME (MS) -- principalmente a Cibran -- e com um aporte de tecnologia internacional através do estabelecimento de associações com empresas líderes do oligopólio farmacêutico (Abbott e Eli Lilly), além do apoio, direto ou indireto, de agências governamentais para a realização de atividades de P&D (apoio da FINEP à Biobrás, por exemplo). Além disso, estas empresas contaram com o apoio indireto do CDI (MIC) através da regulamentação dos projetos industriais farmacêuticos, com base na portaria interministerial nº4 de 1974 que, ao estabelecer que os produtos sob vigilância sanitária necessitam de aprovação prévia do CDI para terem sua comercialização autorizada pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS/MS), permite a execução de uma política de mercado que garanta às empresas um horizonte mínimo de tempo para a maturação dos novos projetos industriais.

Especificamente com relação à trajetória tecnológica destas empresas, observou-se que o salto tecnológico -- e a entrada efetiva na produção de biofármacos -- somente tornou-se possível mediante o estabelecimento de associações com empresas farmacêuticas líderes no mercado mundial (de acordo com o Quadro 3 apresentado no Capítulo II a Abbott ocupa a 12ª posição e a Lilly a 7ª entre as 25 maiores do mundo capitalista). Mesmo reconhecendo que os principais produtos destas empresas possuem uma tecnologia tradicional largamente conhecida no mercado mundial -- se bem que seus processos venham passando por sucessivos aperfeiçoamentos --, foi mencionado explicitamente que seu desenvolvimento levaria um tempo muito superior (talvez não chegando a bons resultados) caso se desse de modo autônomo (via imitação). O "know-how" cumulativo adquirido pelos sócios estrangeiros não poderia ser reproduzido sem um custo e risco muito elevados,

talvez inacessível para os sócios nacionais. (*) No caso da produção de antibióticos, onde esta questão aparece de forma mais explícita, o desenvolvimento autônomo de um microorganismo produtor de eritromicina e das condições processuais adequadas envolveria um trabalho laboratorial prolongado e arriscado, ainda mais que seu processo não poderia ser estabelecido exclusivamente por meio de atividades de engenharia reversas e com base na literatura disponível.

Verificamos também que após o salto inicial das empresas pesquisadas, estas adquiriram um patamar econômico e tecnológico mínimo, a partir do qual os ganhos de aprendizado - ou seja a cumulatividade do progresso técnico ao nível empresarial - passaram a ser verificadas, abrindo novas possibilidades de progresso técnico via estratégias mais autônomas de desenvolvimento, como se nota pela diversificação da produção de antibióticos pela Cibran e pelo desenvolvimento de novas insulinas (mais próximas à humana) pela Biobrás. Na realidade, em decorrência do grau relativo de independência destas empresas, buscou-se uma estratégia de absorção das tecnologias envolvidas e de capacitação em processos biotecnológicos que permitissem seguir trajetórias inovativas de crescimento através da reprodução de outros processos e produtos disponíveis internacionalmente. Certamente, quando as associações foram desfeitas (Biobrás) ou quando a participação do sócio estrangeiro tornou-se quase que marginal (Cibran), o desafio da continuidade da trajetória tecnológica imitativa veio à tona. Pelos resultados já verificados parece que ambas as empresas têm conseguido desenvolver as inovações geradas internacionalmente com base na capacitação já montada em biotecnologia. Neste sentido (e particularmente no caso da Biobrás), estão-se estabelecendo crescentes vínculos com o aparato técnico-científico local, o que, soma-

(*) O interesse dos sócios estrangeiros em estabelecer a associação talvez possa ser explicado pelo ambiente favorável aos projetos nacionais verificados a partir da segunda metade da década de 70.

do à capacitação interna às empresas, tem representado ganhos importantes - se bem que ainda muito limitados - para a capacitação nacional em biotecnologia no segmento biofarmacêutico.

Frise-se que o atual estágio de capacitação empresarial somente permite - e com dificuldade - uma estratégia imitativa, como se pode atestar pela própria natureza dos biofármacos produzidos e das atividades de P&D realizadas. A capacitação em biotecnologias de fronteira - mesmo que através da reprodução dos avanços obtidos nos países desenvolvidos - ainda envolve um risco muito elevado para serem assumidos isoladamente pelas empresas nacionais. Na área da nova biotecnologia, a contribuição das instituições de pesquisa ainda deverá representar um papel predominante. No desenvolvimento do bioprocessamento de produção de insulina por engenharia genética, por exemplo, a Biobrás está tendo que articular-se com universidades capacitadas na área, que se responsabilizam pela parte mais básica e fundamental do desenvolvimento e reprodução dos procedimentos internacionalmente estabelecidos, havendo um estímulo mútuo sinérgico entre ambos os tipos de instituições.

Esta fase atual, reprodutiva, de capacitação em biotecnologia neste segmento, coloca de modo claro a importância da manutenção do não reconhecimento das patentes de produtos e processos na área farmacêutica e no segmento biotecnológico em particular. A experiência das empresas visitadas mostrou que o "know-how", enquanto meio de apropriação privada sobre as inovações, pode ser adquirido e superado através de atividades de imitação das tecnologias internacionais. Todavia, se houver um bloqueio jurídico à reprodução das tecnologias (via patentes), torna-se absolutamente inviável a capacitação local em biotecnologia no segmento em análise, limitando sobretudo o crescimento das empresas nacionais no sentido da diversificação da produção para biofármacos mais recentes.

2. Imunobiológicos (Soros e Vacinas)

O Brasil já possui uma tradição histórica na produção de imunobiológicos. Como mencionado no Capítulo anterior, até a década de 1940 a produção farmacêutica com maior conteúdo tecnológico que se verificava no país era a de produtos biológicos. Estes eram produzidos sobretudo no âmbito de instituições públicas de pesquisa biomédica que, com recurso aos acordos internacionais cooperativos de natureza marcadamente científica, produziam soros, vacinas e reagentes biológicos em escala artesanal, em geral de modo vinculado às atividades realizadas em seus laboratórios de pesquisa. Podem ser citados os seguintes institutos de maior relevo que foram criados no final do século passado e início do presente século: Instituto Bacteriológico de São Paulo (1893), Instituto Butantan (1899), Instituto Oswaldo Cruz (1900), Instituto Vital Brasil (1919) e Instituto Adolfo Lutz (1931).

O atual parque produtor de soros e vacinas para a saúde humana está ainda fortemente ligado a esta matriz configurada pelos institutos públicos governamentais de pesquisa e desenvolvimento tecnológico da área biomédica. Formou-se um segmento de mercado no qual a produção é eminentemente pública (estadual ou federal), regida por estratégias vinculadas à política de saúde e, mais recentemente, à política de ciência e tecnologia. Até 1983, ainda havia uma empresa privada de capital estrangeiro que atuava na área - a Sintex do Brasil - principalmente na produção de soros (antiofídico, antitetânico, etc.) e da vacina tríplice (DTP), onde detinha uma importante participação na oferta local -, mas que encerrou suas atividades frente à reprovação da qualidade (efetividade, inocuidade, etc.) de seus produtos segundo os requisitos exigidos pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), criado em 1981 no âmbito da FIOCRUZ (*). Somente no período recente uma outra empresa

(*) Observe-se que com o aumento das exigências de controle de qualidade da oferta local, diversos laboratórios oficiais tiveram de mudar suas metodologias de produção, enquadrando-se na nova política de vigilância sanitária que passou a contar com um órgão técnico mais capacitado e competente para a avaliação dos produtos imunobiológicos.

privada, de capital nacional - a Vallée (grupo Caferpe), tradicional produtor de imunobiológicos para uso veterinário -, com participação minoritária do Instituto Merrioux (grupo Rhône-Poulenc e principal acionista do Pasteur Vaccin - vide Capítulo III, tópico 5), passou a demonstrar interesse (já havendo algumas inserções) em entrar no mercado de imunobiológicos para a saúde humana, se bem que o contexto político-institucional que envolve o segmento ainda não permita uma estratégia mais definida (voltaremos a tratar com mais detalhe desta empresa adiante).

Assim sendo, as necessidades locais de imunobiológicos são atendidas por produção estatal e por importações. O mercado é constituído quase em sua totalidade pelas compras governamentais efetuadas pelo Ministério da Saúde, principalmente (mas não exclusivamente) através do Programa Nacional de Imunizações (PNI) criado em 1973. Isto se justifica pela importância dos imunobiológicos para os programas de saúde pública, voltados para o controle das doenças infecto-contagiosas que acometem parcelas substantivas da população, adquirindo por vezes uma amplitude endêmica ou epidêmica, e pelas condições sócio-econômica dos consumidores, constituídos basicamente por uma população com elevado índice de pobreza, altamente susceptível às doenças infecciosas e parasitárias e desprovida de condições para adquirir produtos profiláticos no mercado de forma amplamente disseminada (*) e (**).

(*) No contexto do precário quadro sanitário nacional, as doenças infecciosas e parasitárias, típicas do subdesenvolvimento, ainda representam causas das mais importantes da morbidade e da mortalidade da população brasileira. Dados de 1980 indicam que estas doenças tiveram uma grande participação na mortalidade, respondendo por 12% do total das causas de morte e constituindo-se no terceiro grupo em importância nos óbitos com causa conhecida. Esta participação é ainda de maior impacto nas regiões mais pobres do Brasil, em particular no norte e nordeste, e na população infantil (Szwarcwald, C.L. & Castilho, E.A. - 1986).

(**) Em conjunto com a criação do PNI em 1973, foram estabelecidas medidas que tornam obrigatória a vacinação contra poliomielite, sarampo, tuberculose (BCG) e difteria, tétano e coqueluche (vacina triplíce/DTP).

A Tabela 28 procura explicitar a atuação de cada um dos laboratórios produtores no segmento de soros e vacinas, apresentando suas principais linhas de produtos e a participação que possuem nas compras do PNI, o que pode servir como uma aproximação da participação das instituições e das importações no mercado interno, se bem que atualmente alguns imunobiológicos de importância econômica significativa estejam fora do programa, como é o caso da vacina contra febre amarela, que constitui o principal produto de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, o produtor líder nacional de imunobiológicos, particularmente de vacinas. Deve-se também enfatizar que a participação minoritária das importações na oferta interna não pode encobrir o fato de que, em função das dificuldades internas de geração de tecnologia, podem haver saltos acentuados no valor das importações na medida em que hajam alterações na conjuntura epidemiológica nacional que impliquem a necessidade de importação de grandes volumes de imunobiológicos para fazer frente a processos endêmicos ou epidêmicos. O recente caso (1989) do surto de meningite do tipo B a florou esta questão. Caso o preço inicial da vacina cubana fosse realmente estipulado em US\$10 a dose, a necessidade de 10 milhões de doses levaria à importação de US\$100 milhões em um único ano, o que apareceria, em termos de valor, como uma elevada dependência de importações de imunobiológicos (da ordem de 80%). Casos semelhantes poderiam ocorrer com a vacina contra hepatite B, entre outros imunobiológicos em desenvolvimento internacionalmente.

Do ponto de vista da evolução do segmento, evidenciaram-se de forma bastante nítida no início da década de 1980 os problemas relacionados à baixa capacitação tecnológica da produção local e à não disponibilidade de alguns imunobiológicos essenciais no país, muitas vezes não ofertados mesmo no mercado internacional (em decorrência das especificidades nosológicas do país). De um lado, a partir de 1980 foi dado um grande impulso ao PNI (estabelecimento das

TABELA 28

PRODUTORES DE IMUNOBIOLOGICOS PARA A SAUDE HUMANA
E DISTRIBUIÇÃO DAS COMPRAS DO PNI (MS) INCLUINDO AS IMPORTAÇÕES - 1988

<u>PRODUTORES E IMPORTAÇÕES</u>	<u>LINHA DE PRODUTOS (IMUNOBIOLOGICOS)</u>	<u>VALOR DAS COMPRAS PNI² (US\$1.000)</u>	<u>PARTICIPAÇÃO (%)</u>
BIO-Manguinhos/FIOCRUZ (RJ)	vacina contra febre amarela *, sarampo *, meningite A e C, Po- liomielite ("Bulk" importado), cólera e tifo	3.690	25
Butantan (SP)	vacinas DTP, DT, BCG, contra raiva e sarampo, toxóide tetâ- nico, soros antitetânicos, an- tidiftéricos e antiofídicos *	2.261	16
TECPAR (PR)	vacina contra a raiva humana e canina	2.028	14
FAP (RJ)	vacina contra a tuberculose (BCG)	1.288	9
FUNED (MG)	soros antiofídicos (antibotrópi- co, anticrotálico, etc.)	1.016	7
IVB (RJ)	toxóide tetânico, vacina contra a raiva, soro anti-rábico, anti- tetânico e antiofídico	361	2
IPB (RGS)	vacina contra a raiva	136	1
Total ofertado inter- namente	-	10.782	74
Importações/PNI	vacina contra poliomielite (82%), DPT (9%) e toxóide tetânica (9%)	3.713	26
TOTAL DAS COMPRAS / PNI		14.495	100

Notas: 1- Os produtos indicados com (*) são os mais importantes da linha ofertada pe-
los produtores.

2- As compras do PNI constituem-se uma parcela substancial das compras gover-
namentais, mas não representam a totalidade do mercado dos diferentes pro-
dutores. A vacina contra febre amarela, um dos dois principais produtos de
BIO-Manguinhos, por exemplo, não está compreendida nas compras do PNI. Suas
vendas são direcionadas para a SUCAM (MS) e para o mercado externo (Áfri-
ca, entre outros países).

3- A conversão das compras do PNI pelo dólar médio de 1988 (Conjuntura Econô-
mica) certamente os subestima, pois os valores geralmente são desvaloriza-
dos no início dos semestres.

FONTE: PNI/MS, entrevistas realizadas em 1988 e publicações das instituições (folhe-
tos, relatórios, etc.).

campanhas de vacinação, por exemplo), sem que houvesse simultaneamente uma política de aumento da capacidade produtiva do setor e de desenvolvimento tecnológico. Esta desarticulação entre a política de saúde e a política tecnológica e industrial para o segmento acabou levando a um descompasso entre a capacidade instalada e demanda. De outro lado, com a mencionada criação do INCQS em 1981, a política de controle de qualidade implicou na desativação ou redução da oferta de diversas linhas de produtos que não atendiam às especificações requeridas, como: a vacina tríplice (produção interrompida), vacina anti-rábica (parcialmente condenada), toxóide tetânico (parcialmente condenada), antissoros em geral (alguns desativados, outros parcialmente condenados), dentre outros imunobiológicos (Homma, 1986 e FINEP, sd.). (*)

Deste modo, no início dos anos 80 chegou-se a uma situação de precariedade tecnológica da produção local (mesmo os imunobiológicos de qualidade satisfatória eram produzidos, em boa parte, com tecnologia artesanal e bastante defasada) e de dependência de importações de alguns imunobiológicos essenciais. Havia uma deficiência significativa na oferta interna de imunobiológicos considerados estratégicos pelo Ministério da Saúde - além de outros como a vacina contra hepatite B -, sobretudo as vacinas tríplice (DPT) e contra poliomielite, toxóide tetânico e diversos tipos de soros (antibotrópico, anticrotálico, antidiftérico, etc.).

Visando enfrentar esta situação de modo a compatibilizar a política de universalização da imunização com a capacidade de oferta do sistema produtor, foi formulado em 1985, no âmbito do Ministério da Saúde, o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos. Com o objetivo de suprir toda a demanda nacional dos imuno-

(*) A crise evidenciou-se sobretudo quando da não disponibilidade de soros antiofídicos no mercado.

biológicos considerados essenciais até o ano de 1990, através de produção nacional, foram estabelecidas metas físicas de produção para cada laboratório produtor para os anos incluídos no período 1986/1990, acoplando-se um programa de investimento, a fim de que o país se tornasse progressivamente independente de importações de imunobiológicos essenciais. Isto permitiu a existência, pela primeira vez, de um planejamento inter-institucional no sentido do incremento articulado da capacidade produtiva nacional. Note-se que além dos produtores oficiais, foi incluído no programa o laboratório privado Vallée Nordeste S/A que responderia pela oferta de toxóide tetânico em conjunto com o Vital Brasil e o Butantan e de DPT em conjunto com Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e com o Butantan (*).

O Quadro 22 apresentado a seguir, que engloba as metas do primeiro e último ano do programa (1986 e 1990), evidencia precisamente a estratégia de substituição progressiva das importações por produção de laboratórios nacionais.

Além do apoio ao aumento da capacidade produtiva do sistema oficial através da ampliação e instalação de novas plantas, o Programa também era explícito quanto à necessidade de aumento da capacitação tecnológica local. Objetivava-se apoiar sobretudo a modernização dos laboratórios com a introdução de tecnologias processuais mais modernas, aquisição de equipamentos, materiais e insumos e treinamento de recursos humanos.

As estimativas preliminares dos custos iniciais do programa (MS, 1985) eram da ordem de 27 milhões de dólares para o primeiro ano (ou 200 bilhões de cruzeiros de setembro de 1985), cabendo a Bio-Manguinhos 40% do total, ao Butantan e ao IVB 20% cada e 10% a

(*) Todavia, problemas de natureza política e econômica acabaram por retardar a entrada da Vallée como um dos supridores de imunobiológicos ao PNI.

IMUNOBIOLOGICOS	NECESSIDADE NACIONAL		PRODUÇÃO NACIONAL														IMPORTADAS			
			BIO-MANGUINHOS		BUTANTAN		VITAL BRAZIL		ATAULPHO PAIVA		TECPAR		IPB		FUNED				VALLÉE	
	1986	1990	1986	1990	1986	1990	1986	1990	1986	1990	1986	1990	1986	1990	1986	1990	1986	1990		
ANTIPÓLIO ORAL	50.000	50.000	10.000	50.000														40.000	0	
ANTI-SARAMPO	13.500	15.000	13.500	13.000	1.000	2.000													0	
B C G	14.000	16.000			2.000	3.000			12.000	13.000									0	
D P T	39.000	40.000	0	15.000	4.000	8.000											17.000	35.000	0	
D T	2.000	2.000			2.000	2.000													0	
TOXÓIDE TETÂNICO	25.000	25.000			5.000	8.000	3.000	10.000									5.000	7.000	12.000	0
ANTIMENINGOCÓCCICA A + C	3.000	3.000	3.000	3.000															0	
ANTICOLÉRICA	200	200	200	200															0	
CONTRA FEBRE AMARELA	15.000	15.000	20.000	15.000															0	
CONTRA FEBRE TIFÓIDE	300	500	300	500															0	
ANTI-RÁBICA HUMANA	3.500	3.000			300	300	300	300			1.200	1.200	1.200	1.200				300	0	
ANTI-RÁBICA CANINA	18.000	18.000									18.000	18.000							0	
SORO ANTITETÂNICO 5.000 UI	500	500			150	500	20	25										330	0	
SORO ANTIDIFTÉRIICO 20.000 UI	50	50			20	50	5	10										25	0	
SORO ANTI-RÁBICO 1.000 UI	50	50					50	50											0	
SORO ANTI-TOFIDICO (POLIVALENTE)	220	250			100	190		10						15	30		20	105	0	
SORO ANTIBOTRÓFICO	200	250			50	120	6	10						40	90		30	104	0	
SORO ANTICROTÁLICO	80	100			10	20	4	10						25	45		25	41	0	

FONTE: Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos, 1985 (apresentação conjunta das cotas previstas para o ano de 1986 e de 1990).

NOTA: Estas estimativas da oferta e demanda de imunobiológicos sofreram diversas reformulações (geralmente no sentido de sua elevação) após a proposta inicial contida neste Quadro.

cada um dos demais laboratórios produtores (Funed, IPB, Tecpar e Funap).

Avaliando os resultados do programa podemos verificar que, a despeito do segmento ter evoluído consideravelmente na segunda metade da década, particularmente na melhoria da qualidade e otimização da produção local e no aumento da capacidade da produção de soros e de algumas vacinas (vacina contra a raiva principalmente), diversas metas não estão sendo alcançadas no período planejado. Em particular a implantação de alguns projetos de produção de novas vacinas, como a de Poliomielite, DPT e Hepatite B (esta última não prevista inicialmente no âmbito do Programa) estão ainda num estágio muito atrasado (muitas vezes ainda em fase de projeto básico), refletindo o não cumprimento do conjunto das metas, decorrente em grande medida dos cortes orçamentários efetuados pelo governo federal, sobretudo a partir de 1987, fruto da crise fiscal pela qual passa o país. (*) A Tabela 29, que mostra o valor das importações de imunobiológicos nos anos de 1987 e 1988 revela a manutenção da dependência de alguns imunobiológicos essenciais. Em termos físicos (número de doses ou de unidades-padrão), o Quadro 23 reforça esta constatação mostrando que a produção local somente supre 14% das necessidades da vacina contra poliomielite, 10% da tríplice, 24% de toxóide tetânico, 24% de soro antitetânico e 50% de soro antidiftérico.

(*) Somente a nova planta de imunobiológicos de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ requeria um investimento entre 1986 e 1990 da ordem de US\$60 milhões para que pudesse atingir as metas do Programa de Auto-Suficiência e capacitar-se empresarialmente para futuros projetos de expansão e diversificação. Estima-se que foram investidos somente US\$10 milhões até este ano, o que inviabilizou o cumprimento das metas do programa. Outras instituições que requeriam investimentos de menor magnitude - por exemplo, o Butantan e a Funed no campo dos soros antiofídicos, dentre outros, e o Tecpar, na otimização e aumento da capacidade produtiva da vacina contra a raiva (seu único produto biotecnológico) - foram menos afetadas com os cortes orçamentários, obtendo resultados mais promissores.

TABELA 29IMPORTAÇÕES DE IMUNOBIOLÓGICOS (SOROS E VACINAS) 1987 e 1988

IMUNOBIOLÓGICOS	US\$1.000 (FOB)	
	IMPORTAÇÕES	
	1987	1988
VACINAS		
Poliomielite	4.021,1	4.518,3
Tríplice (DTP)	1.805,9	457,9
Hepatite B	104,0	367,5
Sarampo	3.111,2	52,5
Rubéola	3,5	3,5
Meningite	-	2,7
Outras	1.535,6	1.336,2
SOROS		
Antipeçonos, antiofídicos	16,0	ND
Atióxico, antidiftérico, antitetânico	29,5	ND
Imunoglobulina, antitetânico	542,1	75,2
Anatoxinas, toxóides e toxinas	15,8	11,3
Antígenos Imunizantes	8,0	10,9
TOTAL	11.535,9	7.142,4

Notas: 1- O elevado volume de importações de vacina contra sarampo em 1987 deve ter sido fruto de fatores de ordem conjuntural, pois BIO-Manguinhos possui capacidade de atendimento às necessidades locais. Em 1986, assim como em 1988, as importações situaram-se bem abaixo daquele valor (US\$166,7 mil).

2- Em alguns itens (principalmente nos "outros") podem estar incluídos produtos para uso animal não discriminados pela CACEX.

3- Em 1989 com as importações das vacinas contra meningite do tipo B o valor total importado pode superar US\$100 milhões.

FONTE: CACEX/DEPEC.

QUADRO 23.

DEFINIÇÃO DE COTAS DE PARTICIPAÇÃO DOS LABORATÓRIOS PRODUTORES OFICIAIS NA DEMANDA NACIONAL DE IMUNOBIOLOGICOS

1 9 8 8

(x 1.000)

IMUNOBIOLOGICOS	NECESSIDADE ANUAL NACIONAL	PRODUÇÃO NACIONAL							IMPORTADAS
		BIOMANGUEINHOS	BUJANTAN	VITAL BRAZIL	ATAULPHO DE PAIVA	TECFAR	IFE	FUNED	
ANTIPIÓLIO ORAL	70.000	10.000							60.000
ANTI-SARAMPO	13.000	6.000	1.000						
B C G	14.500		2.000		12.500				
D P T	30.000		3.000						27.000
DT	3.000		3.000						
TOXÓIDE TETÂNICO	25.000		3.500	5.000					16.500
ANTI-MENINGOCÓCICA A + C	3.000	3.000							
ANTICOLÉRICA	100	100							
CONTRA FEBRE AMARELA	25.000	25.000							
CONTRA FEBRE TIFÓIDE	100	100							
ANTI-RÁBICA HUMANA	2.540		500	120		1.200	720		
ANTI-RÁBICA CANINA	13.000					13.000			
SORO ANTITETÂNICO 5.000 UI	250		50	10					190
SORO ANTIDIPTÉRICO 20.000 UI	50		25						25
SORO ANTI-RÁBICO 1.000 UI	50			50					
SORO ANTIBOTRÓPICO/CROTÁLICO	65		50					3,15	
SORO ANTIBOTRÓPICO	384		230	30				124	
SORO ANTICROTÁLICO	70		20	10				30	
SORO ANTIELAPÉDICO	12		5					0,35	
SORO ANTIHIVIRÓPICO/LAQUÉTICO	25		10					2,5	

FONTE: Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos - SNABS/MS

Para avaliar a natureza e dimensão das atividades tecnológicas realizadas no segmento de imunobiológicos, que, como vimos, por já ser de base biológica é dos que apresenta maior possibilidade de impacto pelas novas biotecnologias, realizou-se um levantamento junto aos institutos produtores de soros e vacinas. O Quadro 24 sistematiza as informações levantadas em cada instituição (à exceção do IPB) em torno de alguns itens que permitem avaliar o potencial local em biotecnologia no segmento considerado. Podemos notar pela sua análise que as tecnologias básicas dos principais produtos dos institutos foram geradas externamente e obtidas mediante acordos internacionais de natureza técnica e científica. No caso de Bio-Manguinhos, no qual se obtiveram informações mais detalhadas, cita-se a Fundação Rockefeller (EUA), a Universidade de Osaka (Japão) e o Instituto Merrioux (França) como os fornecedores das tecnologias das vacinas contra febre amarela, sarampo e meningite A e C, que em conjunto respondem por mais de 90% do faturamento do instituto (aproximadamente US\$5 milhões em 1988). Observe-se que, em geral, até o período recente, a transferência de tecnologia ocorria muito mais no âmbito das relações políticas com os países desenvolvidos e da cooperação científica e tecnológica entre instituições afins - com apoio de organismos internacionais como a OMS - do que em bases estritamente comerciais; o que não impedia alguns acordos que estipulavam limites às exportações, compra de vacinas do fornecedor durante o período de transferência, dentre outras cláusulas. Além disso, o estágio já avançado de difusão da tecnologia de grande parte dos imunobiológicos (lembremo-nos de que muitos surgiram praticamente 50 anos antes da emergência da moderna indústria farmacêutica - Capítulo II), a exemplo das tecnologias clássicas de produção de soros, facilitava o acesso e reprodução dos processos utilizados.

Com relação às atividades de P&D efetuadas internamente em soros e vacinas, observa-se que estão voltadas sobretudo para o

ACTERIZAÇÃO DAS ATIVIDADES DE P&D EM BIOTECNOLOGIA DOS INSTITUTOS PRODUTORES DE IMUNOBIOLOGICOS

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS - BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ (RJ)

Origem das tecnologias de seus principais produtos:

Vacina contra febre amarela: desenvolvida e transferida para o Brasil em 1937 pela Fundação Rockefeller (EUA). O lote semente da cepa viral (17 D) é obtido internacionalmente (manutenção das características das cepas não virulentas utilizadas).

Vacina contra o sarampo: transferida no período 1979/1983 pela Universidade de OSAKA do Japão (Instituto Nilen) que fornece o lote semente.

Vacina contra meningite A e C: transferida pelo Instituto Merrieux (Rhône-Poulenc) no período 1974/1976.

Vacina contra poliomielite (formulação): tecnologia japonesa de formulação (estabilização, liofilização, diluição e arnazenamento) a partir de suspensão viral importada ("Bulk" - SmithKline).

As demais vacinas baseiam-se em tecnologia internacional amplamente difundida.

Reagentes para diagnóstico: desenvolvimento conjunto do núcleo de P&D de Bio-Manguinhos com o IOC (unidade de pesquisa biomédica da FIOCRUZ) e outras instituições científicas.

Atividades desenvolvidas ou em desenvolvimento:

Otimização e aperfeiçoamento da vacina contra febre amarela (desenvolvimento de adjuvantes termoestabilizadores e outros, metodologias de diluição e controle de qualidade, etc.).

Otimização do processo da vacina contra o sarampo (cultura estática para cultura em movimento giratório - "Roller").

Desenvolvimento de metodologias e reagentes para diagnóstico de doenças transmissíveis (hepatite B, AIDS, chagas, leptospirose, etc.).

Desenvolvimento de hibridomas produtores de anticorpos monoclonais.

Núcleo de P&D:

Recentemente foi criado um departamento individualizado de P&D que congrega 11 funcionários e atua em articulação com o IOC, sobretudo em reagentes para diagnóstico, mas com a proposta de também atuar no desenvolvimento de vacinas virais e bacterianas. Anteriormente estas atividades eram realizadas com grupos formados "ad hoc" segundo as necessidades da tecnologia em desenvolvimento. Neste ano iniciou-se a implantação de um centro de biotecnologia da FIOCRUZ (investimentos no torno de US\$10 milhões) com a finalidade de articular institucionalmente as atividades de pesquisa com maior conteúdo tecnológico do IOC com o departamento de P&D de Bio-Manguinhos favorecendo o fluxo entre pesquisa/tecnologia/produção em biotecnologia.

Principais projetos:

Desenvolvimento de tecnologias de produção em grande escala de vacinas virais e bacterianas, notadamente: poliomielite ("Bulk"), hepatite B e DPT. Para tanto estão se estabelecendo contato com as empresas líderes mundiais: Instituto Merrieux, Connaught e SmithKline.

Desenvolvimento de novo processo de produção da vacina contra febre amarela, baseado em cultura de tecidos em substituição à cultura em embriões de galinha.

Utilização de novas biotecnologias (engenharia genética e outras técnicas de biologia molecular - e anticorpos monoclonais) para desenvolvimento e aperfeiçoamento de vacinas e reagentes para diagnóstico.

INSTITUTO BUTANTAN (SP)

Origem das tecnologias de seus principais produtos:

Acordos internacionais de cooperação técnico-científica e desenvolvimento próprio dos produtos mais tradicionais (soros, p.ex.) com base na difusão internacional de tecnologias e conhecimentos.

Atividades desenvolvidas ou em desenvolvimento:

Modernização da produção de soros hiperimunes (o Butantan é o maior produtor), com a substituição do sistema artesanal e obsoleto por um completamente fechado e automatizado permitindo melhorias significativas no rendimento e na qualidade do produto final (novas técnicas de purificação de proteínas).

Otimização e automação de processos fermentativos para a produção da vacina tríplice e introdução de tecnologia mais moderna para o imunizante contra Pertussis (coqueluche) desenvolvendo-se uma vacina acelular (não utilização das bactérias).

Substituição da tecnologia da vacina contra raiva, cujos vírus são cultivados em cérebros de camundongos pela vacina baseada em cultura de células de animais. Isto poderá permitir a substituição de processo obsoletos de outras vacinas virais.

Desenvolvimento de hibridomas produtores de anticorpos monoclonais.

Desenvolvimento de hemoderivados (albumina e Fator VIII, entre outros) a partir de placenta (produção e adaptação do processo desenvolvido pelo Instituto Merrieux).

Utilização de técnicas de rdna em vacinas, ainda nos laboratórios de pesquisa do Instituto (articulação com o Instituto Pasteur).

Núcleo de P&D:

Foi implantado em 1988 (janeiro) um Centro de Biotecnologia no Instituto Butantan que congrega a maior parte de suas atividades de P&D. O Centro congrega 29 funcionários (6 doutores e 2 mestres) e articula-se com as atividades de pesquisa realizadas na USP e no próprio Instituto, além de outras instituições de pesquisa. As 5 primeiras atividades listadas acima são fruto de suas atividades.

Principais projetos:

Adaptação e adaptação de tecnologia de produção de vacina contra hepatite B por engenharia genética (Merck ou SmithKline) que permitiria a utilização desta tecnologia em outros imunobiológicos.

CLASSIFICAÇÃO DAS ATIVIDADES DE P&D EM BIOTECNOLOGIA DOS INSTITUTOS PRODUTORES DE IMUNOBIOLOGICOS

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ - TECPAR

origem das tecnologias de seus principais produtos:

Acordos de cooperação técnico-científica.

atividades desenvolvidas ou em desenvolvimento:

Aperfeiçoamento do processo tradicional da vacina anti-rábica baseado em cultura de vírus em cérebros de camundongos (método Fuenzalida-Palacios).

Desenvolvimento de hibridomas produtores de anticorpos monoclonais.

Desenvolvimento de tecnologias de cultura celular para produção de antígenos.

Desenvolvimento de reagentes para diagnóstico.

núcleo de P&D:

existe um setor de P&D na área biológica dentre as diversas áreas de atuação do Instituto.

outros projetos:

Desenvolvimento da vacina tríplice em articulação com a empresa Inoval (associação I.Merrioux/Vallée)

INSTITUTO VITAL BRASIL - IVB (RJ)

origem das tecnologias de seus principais produtos:

Acordos de cooperação técnico-científica.

atividades desenvolvidas ou em desenvolvimento:

Após um período de grave crise, o IVB está procurando modernizar a sua artesanal e obsoleta produção de imunobiológicos, particularmente através da recuperação de sua infra-estrutura física. Ao nível dos projetos de P&D destacam-se a modernização (e reativação) da planta de toxóide tetânico (fermentação) e o desenvolvimento de antígenos para a produção de soros anti-peçonhentos.

núcleo de P&D:

não existe um núcleo individualizado e institucionalizado voltado especificamente para estas atividades.

outros projetos: ND

FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED (MG)

origem das tecnologias de seus principais produtos:

Acordos de cooperação técnico-científica

atividades desenvolvidas ou em desenvolvimento:

Otimização e modernização da produção de soros.

Otimização do método para diagnóstico da doença de chagas.

núcleo de P&D:

em 1984 foi criado um centro de P&D que volta-se para pesquisa e controle de qualidade, contando com aproximadamente 10 funcionários.

outros projetos:

espera-se desenvolver no futuro soros antitóxicos e, posteriormente, vacinas.

FUNDAÇÃO ATAULFO DE PAIVA - FAP (RJ)

origem das tecnologias de seus principais produtos:

Acordos de capacitação técnico-científica.

atividades desenvolvidas ou em desenvolvimento:

a qualidade da vacina BCG foi aperfeiçoada com apoio da FIOCRUZ.

núcleo de P&D:

existe um centro de pesquisa no âmbito da Fundação que realiza sua atividade de modo autônomo em relação à produção de BCG.

outros projetos: ND

- Notas: 1- Somente pôde-se obter informações mais detalhadas da origem das tecnologias em termos de produtos em Bio-Manauquinhos.
 2- No item "atividades desenvolvidas ou em desenvolvimento" não objetivou-se cobrir o conjunto das atividades tecnológicas das instituições, mas somente dar uma idéia daquelas mais ligadas à produção e/ou consideradas de fronteira.
 3- No item "núcleo de P&D" procurou-se delimitar somente os setores que realizavam atividades diretamente associadas à produção de imunobiológicos.
 4- Infelizmente não foi viável levantar informações junto ao Instituto de Pesquisas Biológicas (RGS).

NOTA: Em revisão (Bio-Manauquinhos, Butantan, IVB e FAP) funcionários e publicações dos Institutos. Levantamento realizado em 1988.

aperfeiçoamento e otimização dos processos de produção e na qualidade dos produtos, tomando-se por base a tecnologia internacional transferida. As atividades com maior conteúdo tecnológico são realizadas nos institutos com produção mais diversificada e de maior magnitude, notadamente Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e o Butantan, que ainda podem contar com o suporte das atividades de pesquisa biomédica realizadas em ambas as instituições, inclusive no campo de nova biotecnologia. Nota-se que os esforços tecnológicos internos presentes nestas instituições contribuíram significativamente para algumas inovações voltadas para introdução de novos processos biotecnológicos (automatização da produção de soros no Butantan e produção de vacinas em cultura celular em Bio-Manguinhos, por exemplo).

Não obstante, o desenvolvimento próprio (imitativo) de novos produtos com recurso a tecnologias de fronteira (técnicas de biologia molecular, anticorpos monoclonais, etc.), mesmo nos institutos mais avançados, somente tem sido possível em grupos restritos de produtos produzidos em escala mais reduzida (muitas vezes laboratorial), como os reagentes para diagnóstico. Na realidade, são patentes as carências existentes tanto na etapa laboratorial (desenvolvimento de microorganismos geneticamente manipulados, técnicas de cultura celular, etc.) quanto nas tecnologias de "scale-up" necessárias ao bioprocessamento industrial. Deste modo, mesmo quando os produtores - ou suas unidades de pesquisa ou outras instituições - chegam a um bom resultado em termos laboratoriais, continuam sendo obrigados a recorrer a fornecedores internacionais de tecnologia.

As informações referentes aos novos projetos de alguns institutos evidenciam que a produção de novos imunobiológicos no Brasil, especialmente de novas vacinas - que certamente constitui o grupo de maior complexidade tecnológica do segmento tanto em termos dos bioprocessos empregados quanto dos requerimentos de controle de qualidade - tem de ser feita com recurso às inovações geradas pelas empresas líderes deste segmento da indústria farmacêutica (vide Capítulo III). Sumariamente, o contexto histórico atual, em que as o-

portunidades oferecidas pelas novas biotecnologias reacenderam o interesse das grandes firmas do setor -, tanto no que concerne à etapa microbiológica quanto ao desenvolvimento dos processos e do projeto de engenharia básica e mesmo de detalhamento. Como decorrência, as carências locais nas tecnologias de bioprocessamento acabam por difi-cultar ainda mais as já precárias articulações entre as pesquisas efetuadas em instituições científicas - às vezes inseridas na mesma estrutura administrativa dos produtores - e o desenvolvimento de tecnologias em imunobiológicos, ainda que por meio de um processo de reprodução e absorção das tecnologias geradas internacionalmente. Assim, acaba-se gerando uma estrutura compartimentalizada onde a pesquisa biomédica com potencial tecnológico e a produção ficam invariavelmente dissociadas, mesmo quando realizadas no âmbito de uma mesma instituição. Isto certamente possui implicações negativas para o próprio domínio e absorção das inovações geradas nos países desenvolvidos.

No período recente, e expressando os novos desafios tecnológicos impostos aos produtores de imunobiológicos, foi-se gestando uma conscientização da importância de criar instâncias intermediárias voltadas para o desenvolvimento tecnológico. Como podemos ver no Quadro 24, diversos produtores criaram ao longo desta década estruturas individualizadas de P&D voltadas específica e rotineiramente para a absorção, geração e aperfeiçoamento de novas tecnologias e para a articulação com unidades de pesquisa.

No caso específico da Fundação Oswaldo Cruz, está-se procurando consolidar um centro (Centro de Biotecnologia) que agregue, numa mesma estrutura, departamentos de pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (IOC - Unidade de pesquisa biomédica) que apresentem maior potencial de geração de tecnologias (bioquímica e biologia molecular, virologia, imunologia, entre outros) e o núcleo de P&D de sua unidade produtiva (Bio-Manguinhos), no sentido de estabelecer um fluxo entre

pesquisa, tecnologia e produção que acarrete a geração de novos produtos e processos biotecnológicos, relativamente ao contexto nacional. No caso do Butantan, vale mencionar que as atividades de seu Centro de Biotecnologia (na realidade um núcleo de P&D ligado às suas unidades produtivas) procuram concentrar-se no "scale-up" e modernização dos produtos já produzidos pelo Instituto e na absorção e desenvolvimento reprodutivo de novas tecnologias.

De um ponto de vista mais global, cumpre enfatizar que, a despeito dos avanços já obtidos por algumas instituições, inclusive em sua estrutura organizacional - criação de núcleos de P&D e de gestão tecnológica -, o potencial tecnológico do país no segmento de imunobiológicos ainda restringe-se à operação de plantas industriais e ao aperfeiçoamento e adequação dos processos transferidos internacionalmente às condições locais. No entanto, tendo por suposto o aprofundamento das iniciativas surgidas ao longo da década de 80, podemos prever a entrada numa fase (talvez já iniciada) de desenvolvimento reprodutivo dos bioprocessos mais recentes gerados nos países desenvolvidos, absorvendo-se de forma integral as tecnologias transferidas, supondo-se obviamente a manutenção das restrições ao patenteamento em biotecnologia na área da saúde.

Talvez o maior desafio colocado para a atuação estatal na área, plenamente justificada pela importância estratégica dos imunobiológicos para a saúde pública e pela própria proficiência tecnológica já adquirida pelos principais institutos - o que não exclui a virtual participação do setor privado -, situa-se na adequação dos produtores às condições impostas pelos requerimentos de organização da produção em bases empresariais. Vale dizer, após um período de organização totalmente artesanal da produção de soros e vacinas, descregada em laboratórios isolados de instituições de pesquisa em saúde, entrou-se numa etapa que podemos chamar de "semi-industrial"

(favorecida pelo recente Programa Nacional de Auto-Suficiência), na qual a produção passou a ocorrer em unidades centralizadas voltadas especificamente para as atividades produtivas e tecnológicas, o que implicou o aumento da relevância de questões ligadas a custos, rendimento, comercialização (de produtos e tecnologias), etc. Não obstante, o "passado artesanal" ainda é fortemente presente, inclusive nos principais produtores do segmento (Bio-Manguinhos e Butantan); o que se evidencia pela dispersão física e anti-econômica da produção e pela falta de flexibilidade quanto a compras, pessoal (número e remuneração), vendas, transferência de tecnologia, dentre diversas outras limitações.

Desta forma, a questão que se coloca no momento - e que tem se colocado mesmo em termos internacionais, com no caso do Instituto Pasteur que desdobrou suas atividades em unidades empresariais vinculadas a empresa farmacêuticas (Sanofi e Rhône-Poulenc / Merriex- vide Capítulo III) - é a de como organizar estas instituições em moldes empresariais, sem perder, no entanto, a riqueza representada pelo convívio próximo entre as atividades de pesquisa e produtivas, que somente tem sido possível no âmbito destes institutos, já que as empresas farmacêuticas não têm capacidade de implantar estruturas complexas de P&D que objetive alcançar resultados não só a curto mas também a médio e longo prazo. A iniciativa existente de promover esta transformação já foi esboçada - e mesmo iniciada ainda no âmbito do Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos - por Bio-Manguinhos, no projeto de implantação de uma planta industrial de imunobiológicos totalmente nova que envolveria recursos da ordem de US\$60/ 70 milhões. Em conjunto com esta transformação de caráter produtivo, viriam uma série de medidas organizacionais e jurídicas (ainda não manifestadas explicitamente pela instituição) voltadas para adequação de sua estrutura empresarial, por exemplo com a montagem de estruturas de P&D (já iniciada), de gestão, comercialização, "marketing", transferência de tecnologia, etc.; sem perder de vista o seu caráter público vinculado aos programas nacionais de

aúde. Este e outros projetos podem abrir perspectivas de conferir porte econômico e tecnológico ao segmento nacional de imunobiológicos, tornando-o competitivo internacionalmente e capaz de entrar na recente fase de inovações do segmento (particularmente vacinas), associado à emergência do novo paradigma biotecnológico.

Ainda com relação às perspectivas de evolução do segmento de imunobiológicos no Brasil, devemos comentar a iniciativa de entrada em escala significativa de uma empresa privada: O Imoval - Instituto de Biotecnologia Vallée-Merrieux S.A. Esta empresa foi criada em 1987, a partir da formação de uma "joint-venture" entre a empresa nacional (100%) Vallée Nordeste (Grupo Caferpe), produtor tradicional de produtos veterinários (saúde animal: vacinas, terapêuticos, antiparasitários e suplementos) e o Instituto Merrieux (grupo Rhône-Poulenc), líder mundial na produção de imunobiológicos e hemoderivados, com participação de 52% e 48% do capital, respectivamente.

A Vallée (cujo perfil é apresentado no Quadro 25) já tinha iniciado um processo de diversificação da área veterinária - na qual seu principal produto é a vacina contra a febre aftosa - para a área humana, em um processo clássico de diversificação pela proximidade da base tecnológica que opera, particularmente motivado pelos conhecimentos já possuídos em procedimentos biotecnológicos (no caso da vacina contra febre aftosa obtidos em grande parte da empresa francesa Roger Belon), tais como: processos de fermentação, cultivo celular, microbiologia, engenharia, técnicas de formulação, controle de qualidade, testes, etc. Em 1985, ano da decisão efetiva de entrar na área humana, a empresa propunha-se produzir vacina triplíce, toxóide tetânico, soro anti-tetânico e antiofídico, enquadrando-

CARACTERIZAÇÃO		OBS
FUNDAÇÃO	1962	
PROPRIEDADE DO CAPITAL	100% privado nacional (Grupo Vallée)	
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS	293	
Linha de produtos	Produtos para uso veterinário: vacinas, terapêuticos, antiparasitários e suplementos	O principal produto da empresa é a vacina contra febre aftosa
ATIVIDADES EM BIOTECNOLOGIA	Fermentação, cultura celular e processamento industrial de produtos biológicos (vacinas)	
MERCADO		OBS
FATURAMENTO	± US\$12 milhões	- É a 5ª empresa de biológicos do setor veterinário e a 1ª nacional
MERCADO ATINGIDO	Veterinário (médicos, comerciantes e fazendeiros)	- A empresa conta com 320 representantes para a comercialização de seus produtos
MERCADO BIOTECNOLÓGICO (Saúde)	Vacinas e outros imunobiológicos para uso animal	
TECNOLOGIA		OBS
RIGEM	Vacina contra febre aftosa: Roger Belon (FR); Outros produtos: transferência de instituições e empresas nacionais e estrangeiras e desenvolvimento interno imitativo	- Articulação/Brasil: UFRGS: vacinas (em andamento) UFMG: anovosomas (em andamento) CETEC/MG: controle de qualidade
ATIVIDADES DE P&D	Aperfeiçoamento, adaptação e otimização de produtos e processos já difundidos	- Espera-se elevar o gasto em P&D do grupo Vallée para algo entre 3% e 5% de seu faturamento
NÚMERO DE FUNCIONÁRIOS EM P&D	± 25	
CUSTOS	± 1% do faturamento	
APOIO GOVERNAMENTAL		OBS
FINANCIAMENTO	BNDES (Finame) - Importação de equipamentos	
OUTROS	Incentivos fiscais da Sudene (a empresa localiza-se em Montes Claros/MG)	
PERSPECTIVAS		OBS
Diversificação da produção para: - Imunobiológicos e Hemoderivados mediante a formação da empresa Imoval em associação com o Instituto Merrioux - Reagentes para diagnóstico mediante formação da empresa Vallée Diagnóstico (100% Vallée)		- Composição do Capital da Imoval: 52% Vallée, 48% Merrioux - A tecnologia da Vallée Diagnóstica é obtida através de acordo com a Eletronucleonix (empresa de Biotecnologia/EUA)

Notas: As informações são de caráter qualitativo sujeitas a imperfeições típicas dos levantamentos efetuados com base em entrevistas.

FONTE: Entrevista realizada em 1988, questionário e publicações fornecidas pela empresa.

-se inclusive no âmbito do Programa de Auto-Suficiência e como um dos ofertantes de imunobiológicos ao PNI. Já nesta época a Vallée visava obter as tecnologias de seus produtos mais complexos (DPT, por exemplo) junto a empresas estrangeiras líderes e inovadoras como forma de ter acesso às tecnologias mais modernas no campo da biotecnologia.

Segundo as informações levantadas, estes projetos não se efetivaram a contento em decorrência de uma série de fatores de natureza econômica (instabilidade das condições macroeconômicas) e política. Enfatizava-se sobretudo os riscos da existência de uma política, explícita ou implícita, que, utilizando o poder de compra governamental - que representa mais de 80% do mercado de imunobiológicos -, restringisse o acesso dos produtores privados ao segmento, tornando-o essencialmente estatizado mesmo a longo prazo.

Esta questão acabou influenciando também na evolução da estratégia da recém criada Imoval. Inicialmente, objetivava-se suprir aqueles produtos mencionados (DPT, toxóide tetânico, soro antitetânico e antiofídico) em escala maior, ocupando o mercado nacional existente e expandindo-se para o mercado latino-americano. Certamente, com recurso ao porte econômico e biotecnológico do grupo Merrioux (faturamento da ordem de US\$500 milhões/ano - sendo 55% proveniente de produtos para a saúde humana -, gasto em P&D em torno de US\$60 milhões/ano, acionista majoritário do Pasteur Vaccin e vinculado à Rhône-Poulenc - vide Capítulo III), a empresa se capacitaria progressivamente para exercer sua liderança nos grupos mais modernos e dinâmicos de produtos (vacinas contra hepatite B por engenharia genética, novas vacinas, hemoderivados, entre outros exemplos), como tem sido típico do padrão competitivo da indústria farmacêutica implantada no país.

Num segundo momento, em função do referido quadro econô

mico e político de incerteza, a Imoval decidiu reformular sua estratégia, no sentido de torná-la mais cautelosa, restringindo seus planos de produção para 1989 a toxóide tetânico, soro antitetânico e soros antiofídicos (10 milhões, 300 mil e 200 mil doses, respectivamente), estimando-se um faturamento em torno de US\$2 milhões. Simultaneamente, estabeleceu-se uma articulação com o Tecpar (vide Quadro 24) para produção da vacina tríplice e introdução de uma tecnologia mais moderna (em cultura celular) para a vacina anti-rábica. A partir da avaliação da evolução do cenário político e econômico, espera-se a médio e longo prazo a retomada do programa de investimentos - mesmo que em associação com institutos públicos -, mediante a instalação de uma planta multipropósito de imunobiológicos bacterianos (fermentação) e virais (cultura celular).

Este ressurgimento do interesse da iniciativa privada pelo segmento de imunobiológicos coloca uma série de questões de difícil resolução ao nível da política para a área. De um lado, há um certo consenso de que a participação do Estado neste campo específico é necessária e estratégica para as ações de saúde pública. De outro lado, o país não pode a' furtar de entrar competitivamente na atual fase de inovações e de ressurgimento do interesse pelos imunobiológicos, na qual o capital privado nacional e estrangeiro poderiam conferir maior dinamismo e potencial de expansão ao setor. A conjugação destes distintos objetivos, incluindo a questão da modernização e competitividade dos produtores oficiais, constitui-se a problemática central da atual política para o segmento, que remete à articulação entre a política de saúde e a política industrial e tecnológica a ser adotada. (*)

(*) No último Capítulo voltaremos a esta questão.

3. Reagentes Biológicos para Diagnóstico

Como vimos no Capítulo III, este é um dos segmentos que apresenta maiores possibilidades de impacto pelas novas biotecnologias a curto prazo, em decorrência da maior proximidade tecnológica relativa existente entre os desenvolvimentos laboratoriais e a produção em escala, da utilização dos produtos ser "in vitro", não envolvendo os riscos e a complexidade dos testes requeridos para os produtos profiláticos ou terapêuticos, e da pequena magnitude dos investimentos para a implantação de projetos industriais, bastante inferior ao verificado em biofármacos, imunobiológicos e hemoderivados. Estas características, de natureza eminentemente tecnológica, também implicam a possibilidade de entrada relativamente fácil de firmas de pequeno porte no segmento e, portanto, de surgimento de novas empresas a partir de iniciativas de técnicos e cientistas capacitados em algum grupo particular de tecnologias para diagnóstico.

A liderança empresarial é exercida principalmente na órbita comercial através das atividades de "marketing" características da área, se bem que no estágio do Brasil o domínio sobre as tecnologias mais modernas e/ou utilizadas (método imunoenzimático - Elisa -, radioimunoensaio, anticorpos monoclonais, sondas genéticas, etc.) constitui-se um fator competitivo de magnitude equivalente. Com relação às atividades de "marketing", são voltadas sobretudo para bancos de sangue, laboratórios de análise clínica, hospitais e para profissionais ligados à área (médicos, virologistas, imunologistas, hemoterapeutas, etc.). As estratégias adotadas vão desde as usuais do setor farmacêutico, como a promoção de congressos, "papers", propaganda via representantes, etc., até as mais específicas ao segmento, direcionadas para as instituições que realizam testes para diagnóstico (bancos de sangue, la-

boratórios, etc.). Neste último caso, uma das práticas mais usuais, de grande importância para as líderes do segmento, é a do comodato, segundo a qual fornece-se "gratuitamente" o equipamento para a realização do teste (a exemplo de leitoras para teste Elisa aplicado a distintas doenças como AIDS, Hepatite B, entre outras) em troca da compra dos conjuntos (ou kits) para diagnóstico da empresa, que se adequam tecnicamente aos seus requerimentos. De acordo com a Assibral (Associação das Indústrias Brasileiras de Produtos para Laboratório), que congrega as empresas nacionais do segmento e de outros, somente a Abbott possui mais de 200 equipamentos utilizados na forma de comodato em instituições públicas e privadas e a Roche, que entrou no mercado mais recentemente, um número superior a 30.

Com relação à tecnologia empregada, a etapa mais crucial consiste - no caso dos reagentes imunológicos que são majoritários nos testes biológicos - na obtenção de antígenos ou anticorpos associados à doença que se quer diagnosticar e à sua marcação (ou sensibilização) nas placas utilizadas nas reações, que permitem a caracterização ou não da presença do agente etiológico pesquisado, de acordo com metodologias diversas (Imunofluorescência, Hemaglutinação, etc.). Podemos assim dizer que os antígenos ou anticorpos são os componentes ativos dos kits para diagnóstico biológico vendidos pela indústria. (*) Sua qualidade interfere diretamente na qualidade do reagente produzido (sensibilidade e especificidade), que obviamente também depende de outros fatores, como: materiais e equipamentos utilizados, metodologias, outros reagentes químicos e biológicos necessários às reações, etc..

(*) Atualmente, com o emprego de conhecimentos de Biologia Molecular, pode-se também diagnosticar algumas doenças a partir de segmentos do código genético (sondas genéticas) do microorganismo.

Isto posto, as principais vantagens que permitem a conquista de liderança no segmento - constituindo-se, portanto, fontes de barreiras à entrada - associam-se às estratégias de "marketing" e comercialização junto às instituições consumidoras e à qualidade e diversidade dos reagentes vendidos pelos produtores, embora o preço por vezes desempenhe um papel relevante nos reagentes de tecnologia mais disseminada. Com base nestas vantagens, gerou-se uma estrutura semelhante à verificada na área farmacêutica "stricto sensu", ainda que, ao menos potencialmente, o mercado seja mais competitivo em virtude dos menores requerimentos econômicos e tecnológicos para a proliferação de iniciativas de menor porte voltadas para grupos específicos de produtos. Vale dizer, configura-se no segmento uma situação segundo a qual umas poucas empresas estrangeiras detêm uma parcela substancial do mercado, decorrente de seu porte mercadológico e de lançamento de produtos mais modernos e com qualidade superior, cujos componentes ativos básicos são em geral importados de outras empresas do grupo a que pertencem, que normalmente os desenvolvem através de atividades próprias de P&D. Especialistas do setor estimam que somente a Abbott, inquestionavelmente a empresa líder do segmento, detém algo em torno de 70% do mercado interno de reagentes para diagnóstico da AIDS e da Hepatite B. No grupo de empresas líderes estrangeiras poderíamos citar ainda a Hoechst, Merck, Organon, dentre outras. (*) e (**)

É importante ressaltar que as compras governamentais representam uma parcela significativa do mercado, correspondendo, se-

(*) As estimativas sobre o mercado de reagentes para diagnóstico são bastante imprecisas, não havendo estatísticas oficiais disponíveis. As informações relativas à sua dimensão obtidas junto aos técnicos e à mencionada associação variam de US\$40 milhões a mais de US\$150 milhões. A avaliação da participação empresarial nas vendas também fica obviamente prejudicada, se bem que haja consenso quanto a liderança exercida por um reduzido número de empresas estrangeiras (Abbott em particular).

(**) Estas informações foram fornecidas em grande parte por Oscar Berro, especialista da Fundação Oswaldo Cruz na área.

undo a Assibral, a aproximadamente 50% do consumo de reagentes biológicos, utilizados sobretudo nas unidades de transfusão sanguínea. Com a recente decisão da nova Constituição de impedir a comercialização de sangue e derivados e a conseqüente estatização dos bancos e sangue privados, entre outras instituições (este espaço seria ocupado pela rede pública de hemocentros), a participação das compras governamentais deve tornar-se ainda mais expressiva. O mercado como um todo tende inclusive a expandir-se, na medida em que seja aplicada efetivamente a legislação que torna obrigatória a realização de testes para identificação da contaminação do sangue coletado pelas seguintes doenças: Sífilis, Chagas, AIDS, Hepatite B e Malária. Sabendo-se que existem por volta de 6 milhões de transfusões por ano, de alguns testes tem de ser realizados mais de uma vez (Sífilis, Chagas e testes confirmatórios) e que os hemoderivados também devem ser controlados, podemos supor que o mercado potencial governamental para diagnóstico de doenças hemotransmissíveis é superior a 3 milhões de testes por ano. Deste modo, seu direcionamento pode ser utilizado como um importante instrumento de política industrial tecnológica, constituindo um fator de peso na indução ao crescimento e liderança de certos grupos de empresas do segmento e de possíveis alterações em sua estrutura.

Em conjunto com as empresas estrangeiras líderes citadas anteriormente, participam também do mercado um grupo de empresas privadas nacionais, cuja caracterização foi efetuada a partir de um levantamento de campo sistematizado no Quadro 26. Geralmente, são empresas de pequeno porte, com faturamento até US\$3 milhões, que entraram no setor no período recente estimuladas pela crescente ênfase que vem sendo conferida ao diagnóstico de doenças transmissíveis, especialmente com o objetivo de controle de qualidade das transfusões sanguíneas. O que, em última análise, foi fortemente influen-

EMPRESA	Biolab (RJ)	Embrabio (SP)	Salk (SP)	Vallée Diag (MG)	Laborclin (PR)	Biotent (SP)
CARACTERÍSTICAS						
Fundação	1988 (associação Relat/Fleury - Biolab-Merriex)	1982 (início da produção em 1985)	1984	1988	± 1970	1975
Estrutura do Capital	53% nacional (Fleury), 47% Instituto Merriex	100% nacional	100% nacional	100% nacional (Vallée)	100% nacional	100% nacional
Linha de Produtos ¹	Reagentes Biológicos para diagnóstico e outros	Reagentes Biológicos para diagnóstico de doenças humanas e animais (aves), serviços tecnológicos, etc.	Reagentes Biológicos para diagnóstico	Reagentes Biológicos para diagnóstico	Reagentes Biológicos para diagnóstico, meios de cultura e outros	Reagentes Biológicos para classificação sanguínea e testes imunopatológicos
Faturamento	± US\$ 2 milhões	US\$1/US\$1,5 milhões (50% produção, 50% comercialização)	± US\$500 mil	± US\$1 milhão (previsão para 1989)	± US\$3 milhões	US\$1/US\$1,5 milhões
Gasto P&D/Faturamento(%) ²	ND	± 20%	± 20%	ND	ND	1%
Número de Funcionários	160	22	16	ND	± 50	± 60
Número de Funcionários P&D ²	± 20	5 (inclui c. qualidade)	3	ND	3/4	2
Origem da Tecnologia/ Atividades de P&D ²	-Tecnologia transferida pela Bionerxieux (Merriex) -Desenvolvimento interno (em SP) em articulação com a USP, Escola Paulista de Medicina (EPM) e Instituto Adolfo Lutz. Já desenvolveram reagentes com base em anticorpos monoclonais (MABs)	-A empresa produz seus reagentes a partir de placas sensibilizadas (antígenos da AIDS, Hepatite B, etc.) importados. Os fornecedores destes intermediários e das tecnologias empregadas são empresas estrangeiras de biotecnologia (Gibco e da área de diagnóstico Bako e Vector (EUA), Eletro-nucleonico (EUA - até 1986), Microgenexys (EUA), Bioprep (Itália), Agritech (EUA), Biotech (EUA-Bsisp, p. diag)	-Desenvolve seis reagentes parcialmente, recorrendo muitas vezes a antígenos importados (rua da AIDS, p.ex.) -Não existem acordos formais de cooperação ou transferência de tecnologia	-Tecnologia fornecida mediante contrato com a E-letronucleonico (EUA, EUA), antiga fornecedora da Embrabio (pagamento de "Royalties") -Pretende-se também desenvolver reagentes através de atividades próprias de P&D	ND	-A empresa produz seus reagentes parafarmacêuticos com base na importação de soro humano hiperimmune, obtido em articulação com o Centre National de Transfusion Sanguine (França) -Atualmente esta desenvolvendo anticorpos monoclonais em articulação com a Faculdade USP (Fund. de Pesquisa) e com o Instituto de Tecnologia de São Carlos e de Anápolis
Comentários Complementares	-No setor de P&D diversos funcionários são simultaneamente do Instituto Fleury e de instituições científicas ou acadêmicas (USP)	-A área humana responde por ± 70% do faturamento da empresa. A expectativa é de aumento da participação da área animal -Algumas empresas citadas acima fornecem produtos acabados para comercialização -No área de serviços tecnológicos (c. qualidade de vacinas, p.ex.) a empresa presta outros serviços tecnológicos	-Toda a comercialização é feita pela empresa Interlab	-Econômicamente (e não juridicamente) esta empresa constitui-se uma divisão da Vallée, sendo ligada diretamente à sua infraestrutura física e humana	-Parte significativa de sua linha de produtos não é biológico	-A empresa responde por ± 1% do mercado interno de reagentes parafarmacêuticos

Notas: 1-A maior parte dos reagentes Biológicos para diagnóstico são para doenças transmissíveis (AIDS, Hepatite B, Sífilis, Chagas, Rubéola, Malária, Herpes, etc.). Outros destinam-se a diagnóstico de Câncer (imunohistoquímico), análise de células de tecidos, etc.

2-Em decorrência do tamanho reduzido das empresas, as atividades de P&D muitas vezes são realizadas no conjunto das atividades de controle de qualidade e produção, o que torna difícil a delimitação precisa dos gastos, do número de funcionários e de sua natureza.

3-As informações são sujeitas a imperfeições típicas dos levantamentos com base em entrevistas.

FONTE: Entrevista realizada junto às empresas (à exceção da Laborclin, cujas informações foram obtidas de folhetos e de um de seus sócios, sem visita à empresa); publicações fornecidas e questionário (Salk).

ciado pelo aparecimento e disseminação da AIDS no Brasil, que pôs em evidência a péssima qualidade do sangue utilizado e a participação de outras doenças transmissíveis - de importância epidemiológica bem superior - na morbidade e mortalidade da população, a exemplo da doença de Chagas, Hepatite B, Sífilis e Malária. Além disso, a criação destas empresas - que, como vimos, não requeriam grandes aportes de capital - foi estimulada pela constatação do que vinha ocorrendo nos países desenvolvidos e particularmente nos EUA, onde a proliferação de pequenas empresas de biotecnologia (NBFS) dava-se principalmente na área diagnóstica - pelos motivos expostos anteriormente (Capítulo III) -, sendo muitas vezes a forma de "entrada", inclusive de empresas de maior porte líderes do segmento farmacêutico (via associações, "take-over", etc.), na onda de inovações que estava se esboçando. Internamente, a Vallée diagnóstica constitui um bom exemplo de uma estratégia semelhante. A área diagnóstica é explicitamente vista na ótica do grupo como uma "porta de entrada" - tecnologicamente mais acessível - nas novas biotecnologias e, em termos mais gerais, no campo dos produtos biológicos para a saúde humana.

Quanto à capacitação tecnológica destas empresas, podemos constatar duas características. De um lado, a maior parte delas possui como fonte básica das tecnologias que utilizam, empresas estrangeiras que as transferem de forma embutida nos insumos que fornecem comercialmente (placas sensibilizadas com antígenos ou anticorpos, por exemplo) e/ou mediante acordos de transferência de tecnologia. Note-se que muitas destas relações são efetuadas com novas empresas de biotecnologia européias e sobretudo americanas (Eletro-nucleonics, Microgenesys, Bioprobes, etc.), o que evidencia a sua maior propensão para a negociação de tecnologia, dado que seu porte, aliado a fatores econômicos e institucionais não lhes oferece gran-

de perspectivas de entrada isolada e liderança no mercado local. O caso da Biolab, todavia, diferencia-se das outras já que a articulação está ocorrendo mediante o estabelecimento de uma "joint-venture" com uma empresa pertencente a uma instituição de grande porte, líder na área da saúde, na qual alia-se o potencial de mercado de uma empresa nacional (a antiga Relat) - conferindo em parte pelas compras cativas do laboratório Fleury - com o porte tecnológico do grupo Merrioux.

De outro lado, verifica-se que parte das empresas pesquisadas estão realizando algum tipo de programa de desenvolvimento tecnológico, havendo inclusive algumas incursões no campo da nova biotecnologia (particularmente anticorpos monoclonais). As atividades de P&D estão sendo realizadas em parte internamente - onde se destaca a empresa Biolab, que possui uma equipe expressiva dedicada especificamente para o desenvolvimento de produtos - e em parte através de acordos com instituições nacionais de pesquisa (EPM, USP, Instituto Adolfo Lutz, etc.). Esta articulação entre empresas e instituições de pesquisa, que está sendo verificada de modo ainda embrionário, na realidade constitui a "contrapartida institucional" das maiores possibilidades tecnológicas oferecidas pela referida proximidade existente (relativamente a outros segmentos) entre as atividades laboratoriais mais aplicadas e as atividades produtivas/tecnológicas. As empresas privadas nacionais do segmento inclusive apresentam como uma de suas maiores demandas - em conjunto com a obtenção de prioridade nas compras do Estado - a necessidade de articulação com instituições de ponta na área biomédica (USP, FIOCRUZ, etc.), na medida em que seu porte não lhes permite programas mais ambiciosos de P&D (identificação, isolamento e purificação de antígenos, desenvolvimento de anticorpos monoclonais, etc.) e que a aplicação dos resultados das pesquisas contratadas ou desenvolvidas conjuntamente

mente pode se dar num prazo relativamente curto e a um custo acessível.

Um caso interessante de introdução de tecnologias novas via acordos com instituições de pesquisa que podem alterar substancialmente a base tecnológica de uma empresa é o da Biotest. Esta companhia já vinha procurando ter acesso à tecnologia de anticorpos monoclonais junto à Fundação Zerbini/Incor/USP como forma de substituir parcialmente a matéria-prima natural que utilizava para a elaboração de seus reagentes para classificação sanguínea (grupo no qual detém 70% do mercado): o sangue humano hiperimune. Com a nova Constituição brasileira, que proíbe a comercialização de sangue e de seus derivados, a empresa está tendo que incrementar a busca de novas tecnologias no sentido de tornar-se crescentemente autônoma desta base tradicional de matérias-primas, como forma até mesmo de sobrevivência no setor, em conjunto com outras ações voltadas para a fase política de regulamentação da nova legislação, que visam obter o direito de adquirir e processar o sangue quando para uso dos produtos em laboratório ("in vitro") e não diretamente no corpo humano (como no caso do sangue transfundido e dos hemoderivados).

A despeito do significado destas atividades tecnológicas de empresas nacionais, temos de frisar que no geral sua capacitação é ainda bastante precária, notadamente no que concerne à manipulação de microorganismos, células e tecidos para obtenção do material biológico básico utilizados em diagnóstico. As atividades produtivas situam-se primordialmente nas etapas de menor conteúdo tecnológico, vinculadas à elaboração final dos kits (envasamento, embalagem, adição de reagentes de menor complexidade, etc.). Efetivamente, do ponto de vista da geração endógena de tecnologia, pela via de reprodução dos procedimentos conhecidos internacionalmente,

a capacitação nacional concentra-se em algumas poucas instituições públicas de pesquisa, tecnologia e/ou produção que possuem programas aplicados na área biomédica.

O exemplo mais destacado, inclusive reconhecido e citado pelas empresas e pela associação visitada, é o da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). A característica mais importante que confere liderança a esta instituição no desenvolvimento em tecnologias para diagnóstico de doenças infecciosas e parasitárias é a convivência num mesmo espaço institucional de uma unidade de pesquisa (Instituto Oswaldo Cruz-IOC) que direciona parte de seus esforços para o desenvolvimento de metodologias e insumos para diagnóstico (antígenos, anticorpos poli e monoclonais, sondas de DNA, emprego de engenharia genética para produção de reagentes, etc.) e uma outra unidade (Bio-Manguinhos) voltada para o desenvolvimento e produção de reagentes para diagnóstico, além de vacinas (vide Quadro 24 mostrado no tópico anterior).

A iniciativa de produção e desenvolvimento de reagentes para diagnóstico, iniciou-se no final da década passada (1977/1978), já com o objetivo explícito de possibilitar a articulação das atividades de pesquisa efetuadas pelo IOC (particularmente em virologia e imunologia) com as de produção em escala de produtos biológicos de Bio-Manguinhos. Novamente, deve-se mencionar que esta articulação foi facilitada em grande parte pelas características tecnológicas típicas do segmento, que permitem uma maior fluidez na passagem da escala laboratorial para a industrial, ao contrário do verificado no campo dos produtos profiláticos. Não obstante, devemos considerar que mesmo na produção de reagentes para diagnóstico existem "saltos" de escala que requerem atividades intensas de desenvolvimento, que envolvem um período de até 2 anos, mas

mo após a obtenção do produto básico em escala laboratorial. Como foi apresentado no Quadro 24, BIO-Manguinhos (a unidade de produção) possui uma equipe própria de desenvolvimento tecnológico, cujas atividades concentram-se especificamente no "scale-up" dos resultados obtidos nos departamentos de pesquisa da FIOCRUZ e de outras instituições nacionais e estrangeiras ou mesmo em seu interior (no âmbito de seu setor de P&D). Atualmente, já desenvolveu e produz em escala, para a rede pública, reagentes para diagnóstico da doença de Chagas, Hepatite B, Leptospirose, Rubéola, entre outros.

Não obstante, a participação da FIOCRUZ - e do setor público - no mercado de reagentes biológicos ainda é bastante reduzida, não correspondendo ao seu potencial tecnológico (seu faturamento foi inferior a US\$ 100 mil em 1988, não atingindo sequer a 2% do total de BIO-Manguinhos). Isto certamente representa um estímulo tanto para a expansão de sua capacidade produtiva - o que efetivamente já vem ocorrendo - quanto para o estabelecimento de contratos de transferência de tecnologia para produtores nacionais, reduzindo, em parte, a necessidade de busca de tecnologia no exterior.

Finalmente, com relação à utilização de novas biotecnologias, estão sendo pesquisadas e desenvolvidas - ainda em escala reduzida - técnicas de engenharia genética e biologia molecular (a exemplo da produção de antígenos por meio de bactérias geneticamente manipuladas e do emprego de sondas genéticas para diagnóstico) e de anticorpos monoclonais com potencial de serem utilizadas na produção industrial de reagentes biológicos para diagnóstico a curto e médio prazo. (*)

(*) Estas informações foram levantadas diretamente em BIO-Manguinhos/FIOCRUZ em 1989.

4. Hemoderivados

Entende-se por hemoderivados as proteínas presentes no sangue humano (no plasma em particular) que possuem uma ação terapêutica e que normalmente são produzidos em bases industriais por empresas ou outras instituições que possuem plantas produtivas para sua obtenção em escala (*). No período recente de utilização terapêutica do sangue (após a II Guerra Mundial), denominado por alguns autores de período industrial, passou a predominar crescentemente o uso dos componentes ou derivados adequados a uma finalidade específica ao invés da administração não racional de todo o sangue (sangue total). Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que somente 20% do sangue coletado é utilizado em estado bruto. O restante (80%), passa por algum processo de separação ou fracionamento de seus componentes ou derivados (hemácias, plasma, plaquetas, albumina, fatores de coagulação, imunoglobulinas, etc.). Os hemoderivados propriamente ditos são obtidos por processos extrativos de natureza física e química (alterações no pH e na temperatura e uso de etanol, vide Capítulo II), através dos quais o plasma já separado do sangue total é fracionado (Sociedade Antônio Gonzaga, sd). Os principais produtos obtidos industrialmente são: albumina, fatores de coagulação sanguínea (sobretudo fator VIII, associado à hemofilia A, e fator IX, associado à hemofilia B) e imunoglobulinas (anticorpos específicos ou inespecíficos).

No Brasil, a despeito de já se verificar o uso rotineiro de hemoderivados há pelo menos duas décadas, a maior parte do

(*) A despeito dos hemoderivados serem um grupo de produtos de uso terapêutico, tratados muitas vezes como uma classe do segmento farmacêutico (ou biofarmacêutico, segundo a definição adotada neste trabalho), preferimos tratá-los separadamente como um segmento industrial biotecnológico específico, em decorrência das características institucionais particulares que envolvem sua estruturação e evolução no Brasil.

sangue coletado não passa pelo fracionamento industrial. Quando muito, os bancos de sangue separam o plasma da parte sólida do sangue (hemácias) por processos artesanais de centrifugação e, às vezes, também obtêm crioprecipitado (concentrado de proteínas rico em fator VIII não purificado), através de procedimentos bastante simples de congelamento e descongelamento do plasma e posterior decantação. No geral, uma parcela bastante reduzida do plasma é direcionada para o processamento industrial. Como consequência, estima-se que somente 10% das necessidades internas de hemoderivados sejam supridas por produção local, ficando o restante do mercado potencial não atendido ou suprido, precariamente, por importações (Ciência Hoje, 1989) (*).

Até o período recente, como se depreende do Quadro 27, somente poderíamos destacar duas iniciativas internas de maior porte no fracionamento industrial de hemoderivados: a Hoechst (subsidiária da empresa alemã de mesmo nome) e o Instituto Santa Catarina (empresa privada nacional vinculada a uma sociedade sem fins lucrativos - Sociedade Luiz Fernando Baré, antiga Sociedade Antonio Gonzaga). Ambas empresas (localizadas no Rio de Janeiro) possuem uma capacidade produtiva de albumina - o principal hemoderivado do ponto de vista da produção física - em torno de 1,5 toneladas/ano (MEIQ, 1985), além de ofertarem fatores de coagulação, imunoglobulinas, dentre outros hemoderivados (**). Os demais fornecedores são: empre-

(*) As necessidades de hemoderivados são geralmente estimadas com base em alguns padrões internacionais (da Organização Mundial da Saúde sobretudo). No caso específico da Albumina, por exemplo, estima-se que são necessárias 100 gramas para cada grupo de 1000 habitantes por ano. No Brasil, esta estimativa implicaria uma demanda potencial de aproximadamente 14 toneladas por ano.

(**) No caso específico do Instituto Santa Catarina, obteve-se a informação (em entrevista) que de seu faturamento bruto, situado entre US\$1,5/US\$ 2 milhões, 60% provém das vendas de albumina, 32% de concentrado de fatores de coagulação e 8% de serviços. Em termos mais genéricos, a albumina e o fator VIII podem ser vistos como os "carros chefes" do segmento, na medida em que sua produção se dá em maior escala e possui um valor comercial superior, gerando possibilidades de produção de outros hemoderivados como forma de obter um maior aproveitamento do plasma utilizado.

sas estrangeiras que se voltam somente para a importação dos princípios ativos ou mesmo produtos acabados de suas matrizes para posterior embalagem e distribuição comercial (podendo às vezes o produto ser envasado no Brasil) - Immuno e Rorer do Brasil -; uma empresa privada nacional - o Laboratório Industrial de produtos plasmáticos (Lip), situado no Rio Grande do Sul - que produz em pequena escala, cuja qualidade e condições de operação da produção têm sido recorrentemente condenadas pela vigilância sanitária, sendo aconselhada muitas vezes a interdição de suas atividades (Ciência Hoje, 1989); e uma instituição pública de Pernambuco - o Centro de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope) - que iniciou suas operações em escala reduzida no ano de 1985 (vide Quadro 27).

Mais recentemente, o segmento de hemoderivados passou a dar sinais de que iria entrar numa fase de mutação, com a virtual entrada de instituições públicas para o suprimento do conjunto das necessidades de sangue e derivados do país. Este processo iniciou-se a partir da constatação das precárias condições de qualidade do sangue coletado e dos hemoderivados produzidos internamente, fruto da quase total falta de controle por parte das autoridades sanitárias - agravada pela inexistência de instrumentos legais adequados - e da irresponsabilidade dos bancos de sangue (2.655 bancos, sendo 76% privados e 24% públicos, segundo o CNPq) e das empresas atuantes na área. Com o aparecimento da AIDS na presente década, esta situação foi colocada em evidência, tornando-se transparente que o sangue e seus derivados, além de serem produtos terapêuticos, constituem-se um problema de saúde pública, na medida em que seu uso pode implicar na disseminação de doenças hemotransmissíveis de grande importância epidemiológica (sobretudo AIDS, Hepatite B, Doença de Chagas, Sífilis e Malária). (*)

(*) Somente para um exemplo da seriedade da questão do sangue e derivados, as estimativas da contaminação pelo vírus da AIDS entre os hemofílicos ultrapassa a 90% dos indivíduos pertencentes a este grupo.

QUADRO 27INSTITUIÇÕES QUE OFERTAM HEMODERIVADOS NO BRASIL

INSTITUIÇÃO	TIPO	ATIVIDADES
Instituto Santa Catarina	Empresa privada vinculada a uma sociedade sem fins lucrativos: Sociedade Luiz Fernando Baré	Processamento Industrial de plasma
Hoeschst	Empresa estrangeira filial da Hoechst alemã	Processamento Industrial de plasma e comercialização de hemoderivados importados
Immuno	Empresa estrangeira filial da Immuno austríaca	Comercialização (envazamento, embalagem e venda) de hemoderivados importados
Rorer do Brasil	Empresa estrangeira filial da Rorer americana	Comercialização (embalagem e vendas) de hemoderivados importados
Laboratório Industrial de Produtos Plasmáticos (Lip)	Empresa Privada Nacional	Processamento de plasma em escala reduzida, fora dos padrões mínimos de qualidade
Hemope	Hemocentro vinculado ao Estado de Pernambuco	Processamento de plasma em escala reduzida (início em 1985) com projeto de ampliação
Hemocentro de Brasília	Hemocentro vinculado ao Distrito Federal	Processamento de plasma ainda na etapa piloto. Previsão de início da produção para 1990

FONTE: Ciência Hoje e entrevista junto a especialistas da área.

Do ponto de vista político, o marco desta transformação foi a instituição do Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue) em 1980, no âmbito do Ministério da Saúde, que tinha como um de seus objetivos básicos montar uma rede nacional de Centros Públicos (organizados como Fundações) de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentros) que teriam a responsabilidade pela coleta e trans fusão de sangue, pesquisa, tratamento e - o que nos interessa mais proximamente - produção industrial de hemoderivados. (*) Deste modo, os hemocentros constituir-se-iam as unidades operacionais bási cas da implementação da política nacional para a área.

Ao longo dos anos 80 esta estratégia continuou sendo efetivamente perseguida, com a implantação progressiva de uma rede de hemocentros ao nível dos Estados da federação e de unidades de menor porte ao nível regional e municipal. Houve, no entanto, algumas alterações de caráter político-institucional que atuaram no sentido de sua consolidação e aprofundamento, dentre as quais vale destacar: criação em 1987 da Divisão Nacional de Sangue e Hemoderivados (Dinashe/MS), que representou a institucionalização do Pró-Sangue (que era apenas um programa especial), substituindo-o; formulação, em 1988, do Plano Nacional de Sangue e Hemoderivados (Planashe) para o período 1988/1992 a ser coordenado, supervisionado e executado pela Dinashe, com o objetivo de implantar e gerir o Sistema Nacional de Sangue e Hemoderivados no contexto do Sistema Único de Saúde (aprovado pela constituinte); e a decisão tomada pela nova Constituição de 1988 que proíbe a comercialização de sangue e de seus derivados (Artigo 199, parágrafo 4º), o que deve implicar a adoção de uma política de estatização progressiva do segmento de hemoderivados. (**)

(*) Sobre a evolução histórica da política para a área de sangue e derivados. incluindo o período atual, vide o Plano Nacional de Sangue e Hemoderivados (Planashe) formulado em 1988.

(**) O caso específico das instituições privadas sem fins lucrativos parece não estar ainda definido.

A despeito da proposta de produção de hemoderivados no âmbito dos hemocentros já ter sido sugerida desde 1980 (com o Pró-Sangue), muito pouco se avançou nesta área (mesmo havendo uma expansão expressiva da rede de unidades hemoterápicas), em decorrência de diversos fatores relacionado à instabilidade da política de saúde observada ao longo da década. A única iniciativa que obteve sucesso na implantação de uma unidade (piloto) de fracionamento de sangue foi a do Hemope. Este hemocentro, criado em 1977, foi inclusive tomado como modelo para a rede que seria implantada na década seguinte. Sua produção iniciou-se em 1985 e ainda é de escala reduzida (em torno de 0,5 tonelada/ano de Albumina), se bem que, de acordo com a Ciência Hoje (1989), já atenda a 40% da demanda governamental da CEME do hemoderivado acima citado. Observe-se que além da albumina, o Hemope oferta componentes sanguíneos obtidos artesanalmente (hemácias, plasma, crioprecipitado, etc.) e supre aproximadamente 60% das necessidades de sangue de Recife.

No momento atual, dos 35 hemocentros já implantados somente o hemocentro de Brasília (em cooperação com a UNB) está em fase final de implantação de uma planta de hemoderivados (albumina, fatores de coagulação e outros) dimensionada para atender a demanda regional. Como perspectiva e desdobramento do Planashe, espera-se implantar no total 5 unidades públicas produtoras de hemoderivados no país, que atenderiam à demanda nacional de modo regionalizado: o Hemope ampliaria suas instalações para atender a região Norte e Nordeste, o Hemocentro de Brasília atenderia a região Centro-Oeste e seriam implantadas uma unidade na região Sul e duas na região Sudeste. Este processo poderia se dar de modo articulado (ou não) com as instituições privadas já produtoras, principalmente aquelas sem fins lucrativos, dependendo da regulamentação das diretrizes indicadas na Constituição recente e da política de saúde do futuro governo.

Quanto à questão tecnológica relacionada ao segmento, inicialmente é importante realçar que, pelo fato dos produtos hemo-derivados serem moléculas de proteínas, existem significativas possibilidades de desenvolvimento de processos de produção por engenharia genética (já foram desenvolvidos ou estão em desenvolvimento: albumina, fatores de coagulação VIII, IX e X, fibrinogênio, dentre outros). No caso específico das imunoglobulinas (anticorpos), a aplicação desta tecnologia parece ser mais difícil, em função da complexidade e especificidade de sua estrutura molecular, mas apresentam-se possibilidades de aplicação da tecnologia de anticorpos monoclonais, particularmente se produzidos por hibridomas humanos (Gail Rock, 1986). De um ponto de vista estratégico, estas inovações podem realmente implicar uma radical transformação do segmento, na medida em que sua utilização dispensa totalmente o emprego de sangue humano, que constitui a matéria-prima básica para a obtenção de hemoderivados pela via clássica. Isto permitiria superar os problemas associados à disponibilidade de plasma, que atualmente impõe um limite real à expansão da produção, e eliminaria as possibilidades de transmissão de doenças infecciosas e parasitárias a partir do consumo de hemoderivados (obviamente em relação ao sangue total e componentes este problema de saúde pública persistiria). Não obstante, o emprego industrial destas novas tecnologias ainda não tem sido considerado economicamente viável num prazo muito curto de tempo, mesmo nos países desenvolvidos. Em alguns casos, como o da albumina, as rotas clássicas, além de apresentarem um custo bastante inferior, podem ser associadas a procedimentos simples e seguros que eliminam por completo os microorganismos patogênicos. Deste modo, as inovações que estão sendo utilizadas em maior escala referem-se à otimização e aperfeiçoamento dos processos tradicionais e à purificação dos produtos derivados. Uma inovação de natureza mais radical, mas que ainda parte do sangue como matéria-prima básica

foi introduzida há cerca de 10 anos pelo Instituto Merrioux - líder mundial do segmento - que desenvolveu um processo de extração de hemoderivados a partir do sangue contido nas placentas humanas.

No Brasil, as tecnologias utilizadas são as tradicionais, baseadas nas metodologias desenvolvidas há algumas décadas (vide Capítulo II). Mesmo no nível das atividades de pesquisa, não foram identificadas iniciativas de porte significativo para o estudo e desenvolvimento de hemoderivados com base nos novos procedimentos biotecnológicos.

As tecnologias dos produtores do segmento são de origem externa, havendo poucos esforços internos para o desenvolvimento dos processos utilizados. As instituições públicas (a exemplo do Hemope) recorrem geralmente à tecnologia possuída por instituições análogas dos países desenvolvidos (especialmente da França, onde o sistema estatal tem uma participação significativa), mediante acordos de cooperação tecnológica de natureza não comercial, o que tem sido possível em decorrência da forte ligação que se estabelece entre o segmento e as ações de saúde pública. Mesmo o Instituto Santa Catarina, que faz parte de uma sociedade privada sem fins lucrativos, tem obtido as tecnologias de que necessita através de acordos não comerciais de cooperação. Conforme pudemos levantar, a tecnologia requerida para a instalação da planta de fracionamento de plasma foi transferida em 1979 pela Estrela Vermelha de David, que é uma instituição israelense análoga à Cruz Vermelha. A outra fonte básica de tecnologia que conta o instituto é o New York Blood Center (EUA), que é uma fundação privada sem fins lucrativos que representa a Cruz Vermelha Americana e possui uma expressiva atividade de pesquisa em sangue e derivados. Dentre as tecnologias que já transferiu para o Santa Catarina, foi destacada recentemente (1980)

a de inativação do vírus da AIDS presente no fator VIII através de procedimentos químicos (adição de um solvente associado a um detergente e posterior extração e purificação do produto), o que pode representar uma perspectiva bem mais favorável para a população hemofílica (*). No caso da Hoechst a tecnologia provém, obviamente, de sua matriz alemã.

Com relação aos esforços tecnológicos realizados internamente, que, como mencionamos, são de pouca expressão, destacam-se as atividades de P&D para a obtenção de hemoderivados efetuadas no âmbito do Centro de Biotecnologia do Butantan (vide Quadro 24 mostrado no tópico 2 deste Capítulo) (**). Particularmente, estão sendo desenvolvidos projetos para obtenção de fator VIII livre de vírus, através de um processo que utiliza um solvente orgânico, e para a obtenção de albumina humana, através da reprodução autônoma do processo desenvolvido pelo Instituto Merrioux com base no sangue placentário. Este último projeto teve sua fase laboratorial (ou semi-piloto) concluída no presente ano (1989) e estima-se que, com um investimento de cerca de US\$10 milhões, o Butantan estará apto a produzir aproximadamente 70% das necessidades nacionais de albumina, supondo-se a coleta de cerca de 2 milhões de placentas por ano. Como consequência, o Instituto estaria também apto a ofertar os demais hemoderivados. Todavia, a despeito destas possibilidades técnicas, ainda há uma grande indefinição e polêmica quanto à viabilidade econômica e operacional da introdução deste processo no Brasil (factibilidade da instalação de uma ampla infra-estrutura de "freezers" e coleta junto aos hospitais, obtenção de um rendimento superior aos

(*) Os fatores de coagulação, ao contrário da albumina, perdem sua atividade quando se usam procedimentos simples de aquecimento para a inativação de vírus, pois suas moléculas são mais instáveis.

(**) Infelizmente não se pôde obter informações sobre os esforços que vêm sendo realizados pelo Hemope e pelo Hemocentro de Brasília.

processos mais tradicionais, riscos de fracasso, etc.).

O fato que pelo momento podemos ressaltar é a viabilidade de uma estratégia tecnológica reprodutiva neste segmento no que se refere aos processos de fracionamento - tanto os que utilizam diretamente o sangue quanto os que partem das placentas. Em termos da nova biotecnologia ainda não foram dados sequer os passos iniciais; o que, a médio e longo prazo, pode implicar uma nova defasagem tecnológica do segmento.

Na realidade, a política para a área tem se orientado mais segundo a ótica da política de saúde, não havendo um direcionamento mais efetivo para a capacitação científica e tecnológica nacional, que permita acompanhar estrategicamente as novas perspectivas de progresso técnico que estão se abrindo.

Capítulo VI

Articulação entre as Atividades de
Pesquisa e de Produção e a Política
Nacional de Biotecnologia/Saúde

Introdução

Trataremos neste Capítulo de alguns temas que consideramos relevantes para a análise da situação local em biotecnologia/saúde, mas que não puderam ser trabalhados mais exaustivamente na medida em que demandavam uma atividade de pesquisa que superava os limites deste estudo. Particularmente, faremos algumas considerações sobre as articulações existentes entre as instituições de pesquisa e desenvolvimento e de produção no campo da Biotecnologia e sobre a política nacional para a área.

1. Articulação entre Pesquisa e Produção

Como já mencionado, a atividade de pesquisa biológica possui tradição no Brasil, notadamente no campo biomédico, onde desde o final do século passado desenvolvem-se pesquisas ligadas, direta ou indiretamente, às doenças tropicais infecciosas e parasitárias. Se bem que esta base científica seja um dos suportes estratégicos para o desenvolvimento em biotecnologia/saúde, a capacitação local nas áreas de conhecimento básicas do ponto de vista tecnológico e produtivo (processos de fermentação, cultivo celular e de tecidos em escala, etc.) e relacionadas à nova biotecnologia, engenharia genética em particular (tais como: biologia molecular, conhecimentos para caracterização estrutural das proteínas, bioquímica, etc.), ainda continuam numa fase bastante atrasada. (*)

Institucionalmente, já existem alguns centros de pesquisa e/ou desenvolvimento tecnológico com atividades relacionadas à biotecnologia/saúde. Conforme pudemos observar no levantamento realizado junto a alguns dos centros nacionais (universidades, institutos de pesquisa e empresa de tecnologia) mais importantes na área, a atividade de pesquisa em biotecnologia está passando por um processo de institucionalização. Como mostra o Quadro 28, praticamente todos os centros visitados já possuem programas específicos para a área de biotecnologia - e muitas vezes sub-programas para as aplicações em saúde - e estão implementando mecanismos concretos de articulação intra e inter-institucional (criação de coordenações, de centros de biotecnologia, etc.) e de transferência de tecnologia ao setor produtivo. Observe-se que para estas instituições os mecanismos de arti

(*) No entanto, não podemos desprezar o incremento que vem sendo obtido na disponibilidade interna de recursos humanos capacitados em nova biotecnologia. Enquanto em 1982 um organismo internacional (OTA, 1984) estimava que o Brasil só dispunha de 6 pesquisadores com experiência em biotecnologia moderna (em particular nas áreas relacionadas à tecnologia do DNA recombinante e de anticorpos monoclonais), atualmente estima-se que já se possui um número em torno de uma centena de pesquisadores que adquiriram conhecimento na área. Este avanço foi fruto, em parte, da política nacional de apoio à formação de recursos humanos no Brasil e no exterior e, em parte, do próprio interesse que as recentes inovações em biotecnologia vêm despertando na comunidade técnica e científica.

INSTITUCIONALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES DE BIOTECNOLOGIA EM ALGUNS CENTROS DE PESQUISA E/OU DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

CENTROS DE P&D	INICIATIVAS DE INSTITUCIONALIZAÇÃO
USP/SP	<ul style="list-style-type: none"> Implantação de um Centro de Pesquisa em Biotecnologia no âmbito do Departamento de Microbiologia/Instituto de Ciências Biológicas em 1987, com o objetivo de coordenar e desenvolver técnicas básicas da nova biotecnologia, transferindo os resultados ao setor produtivo; criação de uma Comissão de Biologia Molecular, com a finalidade de articular as unidades com atividades na área e estabelecer uma política para seu desenvolvimento na universidade; e definição pelo Instituto de Estudos Avançados da Biotecnologia enquanto uma de suas áreas prioritárias, com vistas a contribuir para o desenvolvimento de tecnologias estratégicas e de promover uma articulação inter e intra-institucional.
UNICAMP/SP	<ul style="list-style-type: none"> Formulação de um Programa Integrado de Biotecnologia em 1986 e de 4 sub-programas específicos: Biotecnologia de Produtos Naturais, Biotecnologia de Alimentos, Biologia Molecular e Ensaio e Padrões Biológicos. Enfatiza a necessidade de integração das unidades com atividades na área, promovendo o desenvolvimento de produtos e processos e a transferência de tecnologia à iniciativa privada.
UFRJ/RJ	<ul style="list-style-type: none"> Criação de uma Coordenação de Biotecnologia e participação no pólo de Biotecnologia do Rio de Janeiro (Bio-Rio) - instalada no campus da universidade -, que objetiva articular as atividades de pesquisa (da FIOCRUZ e UFRJ, além de outras instituições) com as de produção (empresas de Biotecnologia). O Plano diretor que orientará as atividades do pólo foi formulado em 1988.
UFMG/MG	<ul style="list-style-type: none"> A articulação interna das atividades biotecnológicas e o estabelecimento de formas de transferência de tecnologia ainda estão em fase inicial de consolidação.
FIOCRUZ	<ul style="list-style-type: none"> Criação de uma Coordenação de Biotecnologia e de um Centro de Biotecnologia (em implantação), que possui como finalidade básica promover a articulação entre as atividades com maior conteúdo tecnológico realizadas pela unidade de pesquisa biomédica (Inst.Oswaldo Cruz/IOC) e as atividades de desenvolvimento e produção de sua unidade de produtos Biológicos (BIO-Manguinhos). Além disso, a FIOCRUZ participa do pólo de Biotecnologia do Rio de Janeiro (BIO-Rio) e procura estabelecer formas concretas de transferência de tecnologia através da consolidação de uma área de gestão tecnológica.
BUTANTAN	<ul style="list-style-type: none"> Criação de um Centro de Biotecnologia em 1988 com a finalidade básica de dar suporte à produção de produtos biológicos do Instituto, mediante a realização de atividades de desenvolvimento tecnológico. Além disso, estão sendo buscadas formas de interação com as unidades de pesquisa do Instituto que atuam em áreas relacionadas à nova biotecnologia.
IPT	<ul style="list-style-type: none"> Formulação de um programa de Biotecnologia que perpassa suas diferentes unidades, articulando suas atividades na área segundo o objetivo de intensificar o desenvolvimento tecnológico (sobretudo processos de fermentação) e a transferência de tecnologia ao setor produtivo (possui uma unidade especializada nestas áreas).
CODETEC	<ul style="list-style-type: none"> Mediante o apoio e indução da CEME, da Secretaria de Biotecnologia e do CNPq, a CODETEC resolveu diversificar suas atividades de desenvolvimento (reprodutivo) e repasse de tecnologia ao setor privado para os fármacos produzidos por biotecnologia (biofármacos). Este projeto ainda está em fase inicial de implantação.

FONTE: Entrevistas realizadas junto às instituições em 1988 e publicações e documentos diversos fornecidos pelas mesmas

culação interna são de extrema relevância, na medida em que as atividades em biotecnologia perpassam uma série de áreas de conhecimento (bioquímica, biologia molecular, microbiologia, genética, etc.) que, muitas vezes - principalmente no caso das universidades -, não podem ser agrupadas separadamente em um espaço institucional homogêneo, ainda mais se consideramos que grande parte das atividades de pesquisa destes centros, à exceção do IPT e da CODETEC, não estão vinculadas, mesmo que indiretamente, ao desenvolvimento tecnológico.

Apesar de reconhecermos a importância deste processo de institucionalização e coordenação das atividades de P&D em biotecnologia, notamos que a maior parte das instituições nacionais ainda não deram o salto necessário para permitir uma contribuição mais decisiva na geração e absorção de novas tecnologias. No momento - o que talvez se justifique pelo estágio incipiente das iniciativas institucionais - o que existe, salvo raras exceções, é um processo de aglutinação das linhas de pesquisa já existentes, que muitas vezes funciona mais como um meio de obtenção de apoio por parte de agências governamentais que passaram a definir a biotecnologia como uma área prioritária, do que uma ação efetiva para dar suporte ao desenvolvimento tecnológico. De modo geral, não se verifica ainda a definição de claros objetivos a serem alcançados em termos de desenvolvimento tecnológico e, a partir destes, o estabelecimento de uma programação de longo prazo que permita desenvolver, articuladamente, as áreas de conhecimento envolvidas ao longo do processo de P&D em biotecnologia, utilizando tanto o potencial já disponível nas instituições quanto novas áreas estratégicas a serem implantadas para atingir os objetivos fixados.

Esta mudança de postura da política das instituições locais mais avançadas em biotecnologia, que pode constituir-se uma segunda etapa, mais ativa e direcionada, no processo de institucionalização, é absolutamente essencial para o desenvolvimento do Brasil na área,

posto que as empresas e instituições que atuam nos diversos segmentos biotecnológicos da indústria farmacêutica possuem um reduzido potencial, mesmo que reprodutivo, de geração de inovações. Vimos no Capítulo anterior que para obter tecnologias (inclusive as tradicionais) estes agentes têm de recorrer a fornecedores externos (mediante associações, colaboração institucional, acordos comerciais, dependendo do caso e do segmento), havendo poucos casos de desenvolvimento próprio de tecnologia de porte mais significativo. (*) Assim, a capacitação em biotecnologia de ponta - e mesmo em bioprocessos mais clássicos -, dadas as condições estruturais da indústria farmacêutica local, depende fundamentalmente dos programas a serem adotados por estes centros de P&D e de sua articulação com o setor produtivo. Imaginar uma situação em que os agentes produtivos tornem-se fontes principais de geração de novas biotecnologias e de conhecimentos estratégicos para o desenvolvimento de novas drogas (estudo estrutural das proteínas humanas por técnicas de Ressonância Nuclear Magnética e Cristalografia de Raio X, por exemplo - vide Capítulo III) seria algo utópico, pelo menos a curto e médio prazo, frente às condições concretas dos segmentos biotecnológicos em saúde. Deste modo, este é um espaço que somente pode ser ocupado por centros de P&D que não tenham suas atividades exclusivamente direcionadas para objetivos comerciais de curto prazo.

Objetivamente, as articulações entre instituições de pesquisa e o setor produtivo estão num estágio bastante incipiente. Algumas iniciativas estão surgindo, tais como: criação de fundações que atuam junto às universidades (como a FUNCAMP, na Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP, e a Fundação José Bonifácio - FUJB - na Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ), intermediando contratos tecnológicos com empresas e outros organismos; formação de núcleos

(*) Note-se que as empresas ou instituições visitadas foram selecionadas em função de seu potencial tecnológico, além de outros fatores. Assim, a capacitação do universo de instituições da área certamente é ainda mais restrita.

posto que as empresas e instituições que atuam nos diversos segmentos biotecnológicos da indústria farmacêutica possuem um reduzido potencial, mesmo que reprodutivo, de geração de inovações. Vimos no Capítulo anterior que para obter tecnologias (inclusive as tradicionais) estes agentes têm de recorrer a fornecedores externos (mediante associações, colaboração institucional, acordos comerciais, dependendo do caso e do segmento), havendo poucos casos de desenvolvimento próprio de tecnologia de porte mais significativo. (*) Assim, a capacitação em biotecnologia de ponta - e mesmo em bioprocessos mais clássicos -, dadas as condições estruturais da indústria farmacêutica local, depende fundamentalmente dos programas a serem adotados por estes centros de P&D e de sua articulação com o setor produtivo. Imaginar uma situação em que os agentes produtivos tornem-se fontes principais de geração de novas biotecnologias e de conhecimentos estratégicos para o desenvolvimento de novas drogas (estudo estrutural das proteínas humanas por técnicas de Ressonância Nuclear Magnética e Cristalografia de Raio X, por exemplo - vide Capítulo III) seria algo utópico, pelo menos a curto e médio prazo, frente às condições concretas dos segmentos biotecnológicos em saúde. Deste modo, este é um espaço que somente pode ser ocupado por centros de P&D que não tenham suas atividades exclusivamente direcionadas para objetivos comerciais de curto prazo.

Objetivamente, as articulações entre instituições de pesquisa e o setor produtivo estão num estágio bastante incipiente. Algumas iniciativas estão surgindo, tais como: criação de fundações que atuam junto às universidades (como a FUNCAMP, na Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP, e a Fundação José Bonifácio - FUJB - na Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ), intermediando contratos tecnológicos com empresas e outros organismos; formação de núcleos

(*) Note-se que as empresas ou instituições visitadas foram selecionadas em função de seu potencial tecnológico, além de outros fatores. Assim, a capacitação do universo de instituições da área certamente é ainda mais restrita.

de inovação e gestão tecnológica em centros universitários e institutos de pesquisa; e constituição de pequenas empresas de tecnologia que, simultaneamente, absorvem recursos materiais e humanos das universidades e centros de pesquisa e vendem seus serviços tecnológicos para o setor industrial ou os utilizam cativamente na sua própria produção.

Não obstante, há ainda um enorme fosso entre estes dois conjuntos de atividades. Mesmo as empresas tecnologicamente mais capacitadas mantêm, em geral, poucas articulações com as instituições de pesquisa. Não estão disseminadas no Brasil formas legais e econômicas de interação entre estes diferentes tipos de instituição tal como se verifica nos países desenvolvidos. Isto tem levado a uma indefinição do papel que cabe a cada agente. Os pesquisadores receiam que suas atividades sejam restringidas a objetivos imediatistas que possam se converter em produtos ou processos comercializáveis e os empresários sempre desconfiam que uma pesquisa tecnológica por eles apoiada acabe por se converter em algo acadêmico, sem aplicabilidade industrial e sem prazo e rentabilidade definidos.

A criação de pólos de biotecnologia (Bio-Rio, Bio-Minas, etc.), com a participação de instituições de pesquisa e de produção, constitui uma das iniciativas mais importantes para superar as dificuldades apontadas. A idéia é criar um "locus" institucional intermediário que favoreça a interação entre instituições com lógicas distintas (empresas e instituições acadêmicas) no sentido de estimular o desenvolvimento tecnológico. Todavia, como estas iniciativas são bastante recentes, estando em fase de implantação, ainda não é possível fazer uma avaliação de suas potencialidades. Algumas questões consideradas problemáticas têm sido levantadas, tais como: manutenção de sigilo nos projetos de desenvolvimento tecnológico para uso por empresas específicas, perda de pesquisadores e tecnólogos das instituições de pesquisa, alocação de recursos públicos para os pólos em detrimento dos direcionados a estas últimas, definição do ti-

po de investimento e de atividade que cabe fazer nos pólos e no interior das próprias instituições participantes, etc. A resolução desse e de outras questões não citadas é que determinará a abrangência dos pólos de biotecnologia como meio de estabelecimento de elos concretos entre as atividades de pesquisa e as industriais.

No momento, a vinculação entre pesquisa e produção está ocorrendo de forma mais sistemática no interior dos centros públicos ligados à área de imunobiológicos e reagentes para diagnóstico, notadamente o Instituto Butantan e a Fundação Oswaldo Cruz. Isto explica-se porque nestes centros convivem atividades de pesquisa biotecnológica - inclusive com ações e em novas biotecnologias (a exemplo de engenharia genética e tecnologia de híbridomas) e em áreas de conhecimento de suporte (biologia molecular, bioquímica, imunologia, etc.) - com atividades de produção industrial de soros, vacinas e reagentes para diagnóstico. Na Fundação Oswaldo Cruz, por exemplo, diferentes unidades responsabilizam-se por estas áreas - Instituto Oswaldo Cruz pela pesquisa e BIO-Manguinhos pelo desenvolvimento e produção -, havendo uma interação sinérgica que tem apresentado boas possibilidades de industrialização de produtos biotecnológicos, sobretudo reagentes para diagnóstico (para Hepatite B, Doença de Chagas, AIDS, entre outros). A implantação de um Centro de Biotecnologia foi uma decisão explícita para dinamizar esta interação.

Na verdade, é principalmente no segmento de produtos para diagnóstico onde se verifica um fluxo mais intenso entre a pesquisa biomédica e a produção biotecnológica. Como já mencionado em capítulos anteriores, os menores requerimentos técnicos e econômicos para o "scale-up" verificados nos processos de produção de reagentes para diagnóstico facilitam tanto o direcionamento das atividades de pesquisa relacionadas à área (em imunologia, virologia, etc.) para o desenvolvimento de produtos - que aparecem muitas vezes como um desdobramento natural dos projetos de pesquisa - quanto o interesse dos agentes produtivos (empresas e Institutos Governamentais) pela obten

ção ou desenvolvimento conjunto de tecnologias junto a unidades voltadas primordialmente para pesquisa. (*)

(*) No segmento de reagentes para diagnóstico também são de grande relevância as atividades de desenvolvimento requeridas para a produção em escala. O que se quer enfatizar é que, a despeito de significativas etapas de desenvolvimento, é menos complexa do que a envolvida na geração de produtos profiláticos e terapêuticos, o que facilita a aplicação dos resultados obtidos nas pesquisas biomédicas.

2. Política Nacional de Biotecnologia em Saúde

Apesar de formalmente já existir uma estratégia explícita de atuação governamental em biotecnologia desde o início dos anos 80, as políticas que vêm exercendo maior impacto no seu desenvolvimento em termos industriais são de caráter implícito, geralmente vinculadas à política industrial (substituição de importações na química fina, por exemplo) e à política de saúde. Isto ocorre em grande medida porque as estratégias voltadas especificamente para o desenvolvimento em biotecnologia, além de serem de pequena expressão em termos dos instrumentos que mobiliza, estão em grande parte circunscritas à infra-estrutura de ciência e tecnologia, não havendo um direcionamento mais geral que abranja e articule as políticas de C&T com as políticas industriais e de saúde. Deste modo, antes de analisarmos a política de biotecnologia em saúde propriamente dita, é importante citar, mesmo que topicamente, algumas das políticas mais amplas adotadas desde a década de 70 que tiveram impactos (ou ainda têm) de maior ou menor magnitude no desenvolvimento da produção local de princípios ativos farmacêuticos de base química ou biotecnológica.

Observe-se que, no caso particular dos segmentos biotecnológicos nos quais o Estado participa, efetiva ou virtualmente, de forma mais direta (como o de imunobiológicos, de hemoderivados e de reagentes para diagnóstico de doenças hemotransmissíveis), diversos planos ou programas vinculados sobretudo à política de saúde já foram apresentados no Capítulo anterior, com destaque para o Programa Nacional de Imunizações, o Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos Essenciais e o Plano Nacional de Sangue e Hemoderivados (todos do âmbito do Ministério da Saúde). Deste modo, não se justificaria uma nova apresentação; sendo, contudo, importante registrar a relevância destas políticas setoriais no desenvolvimento e perspectivas em biotecnologia na área da saúde.

Com relação à política mais geral para o desenvolvimento da indústria farmacêutica local, podemos destacar algumas das diretrizes e medidas de maior significado adotadas ou esboçadas nas duas décadas mais recentes, a saber:

a - Criação da Central de Medicamentos (CEME) em 1971 que, de acordo com as diretrizes de seu Plano Diretor - aprovado em 1973 - , pretendia atuar tanto na compra e distribuição governamental de medicamentos quanto na promoção da produção e desenvolvimento tecnológico nacional, incluindo a crescente internalização da produção de fármacos (e, portanto, de biofármacos). Esta última função seria realizada, de um lado, pelo fomento a empresas nacionais, institutos de pesquisa, empresas de tecnologia e universidades e, de outro lado, pela garantia do mercado institucional (cuja participação atual no mercado farmacêutico é de aproximadamente 40%, incluindo as compras do INAMPS) às empresas nacionais do setor. Assim, a CEME atuaria nos dois "gargalos" cruciais que bloqueavam a capacitação tecnológica e produtiva da indústria farmacêutica nacional: o acesso à tecnologias para obtenção, reprodutiva, de princípios ativos farmacêuticos e a garantia de mercado para os produtos a serem desenvolvidos.

O primeiro passo nesta estratégia foi a elaboração de uma Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME - já em 1973, que atenderia por volta de 90% das necessidades da população e seria alterada periodicamente de acordo com estudos avaliadores destas necessidades. A RENAME se constituiria, assim, uma lista padrão de produtos que deveriam ser priorizados tanto nas aquisições da CEME quanto nos incentivos à nacionalização e integração da produção local.

Todavia, a CEME jamais chegou a implementar a contento esta estratégia na medida em que passou por um progressivo processo de enfraquecimento, fruto da ausência de poder e de apoio político dos segmentos interessados. Em 1975 deixou de vincular-se ao gabinete da Presidência da República e passou para a órbita do Ministério da Pre-

vidência e Assistência Social (atualmente vincula-se ao Ministério da Saúde) e teve suas funções bastante reduzidas no campo da pesquisa tecnológica, uma vez que a STI do MIC passou a responsabilizar-se por estas atividades na área dos produtos quimioterápicos e fermentativos.

A atuação da CEME no desenvolvimento tecnológico somente voltou a ganhar algum destaque durante a década de 80, se bem que seu papel ainda esteja longe do que foi pensado inicialmente. A principal iniciativa tomada neste período foi o apoio decisivo ao redirecionamento das atividades da CODETEC (empresa de tecnologia criada em 1976 por iniciativa da UNICAMP, da STI/MIC e de grandes empresas estatais) a partir de 1983 para a área de desenvolvimento de fármacos - pela via reprodutiva -, mediante a criação do Projeto Fármacos, que também contou com o apoio da STI e do CNPq. (*) Segundo este, estabeleceu-se um acordo entre a CODETEC, a CEME e empresas nacionais com o objetivo principal de desenvolver e produzir no país fármacos da RENAME. Até 1987, 15 empresas nacionais já tinham firmado contrato com a CODETEC e a CEME e 70 fármacos já tinham sido desenvolvidos ou estavam em fase de desenvolvimento. (CODETEC, 1988).

Não obstante, a atuação da CODETEC era restrita aos fármacos gerados por síntese química. Somente em 1986 a empresa resolveu, com apoio e estímulo da CEME, do CNPq e da recém criada Secretaria de Biotecnologia, diversificar sua atuação para a área de biofármacos. No entanto, esta linha está em fase de implantação, não apresentando ainda nenhum resultado mais concreto.

b - Orientação da política industrial a partir do II PND no

(*) Até 1987 a CEME respondeu por 62% do total dos investimentos realizados pela CODETEC na área de fármacos (infra-estrutura de P&D), que totalizaram R\$ 2,1 milhões. (CODETEC, 1988)

sentido da substituição de importações de insumos básicos e, em particular e explicitamente, de insumos químicos-farmacêuticos. Isto permitiu a mobilização efetiva de alguns instrumentos de política industrial, com destaque para os financiamentos e aportes de capital ofertados pelo BNDE (como vimos tanto a CIBRAN quanto a BIOBRÁS tiveram um apoio decisivo do banco em sua consolidação) e os incentivos concedidos pelo CDI que, pela resolução nº 36 de 1974, definiu uma lista de 68 matérias-primas farmacêuticas cuja produção nacional deveria ser apoiada.

c - Atuação da STI (MIC) após 1975 quando, pelo decreto 75561, passou a responsabilizar-se pelas atividades ligadas a promoção e coordenação do desenvolvimento tecnológico nas áreas de fármacos sintéticos e fermentativos, enquanto os produtos biológicos e de origem animal e vegetal ficavam sob a responsabilidade da Secretaria de Ciência e Tecnologia/MS e da CEME, respectivamente. A partir de então, a STI, ocupando um espaço anteriormente reservado à CEME, passou a ser o órgão mais importante para a capacitação tecnológica setorial, exercendo uma série de atividades, como financiamento de estudos, apoio a projetos empresariais e de pesquisa, participação em convênios; etc. Posteriormente, ao longo desta década, sua esfera de atuação voltou a ser bastante restringida (STI/MIC, 1985).

d - Criação do Grupo Interministerial da Indústria Farmacêutica - GIFAR - em 1981 com a função de elaborar um programa para o desenvolvimento do setor. Em 1983 foi elaborado o Programa Nacional da Indústria Químico-Farmacêutica que apontava para a necessidade de promover a produção nacional de insumos farmacêuticos - acoplada ao desenvolvimento e absorção efetiva de tecnologia - e de garantir o mercado aos projetos prioritários. Todavia, o programa não foi aprovado no governo Figueiredo em função das pressões exercidas pelas em

presas estrangeiras do setor e por outros grupos de influência.

e - Ênfase crescente no âmbito do Sistema Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico às áreas mais dinâmicas do ponto de vista da geração de progresso técnico, citando-se recorrentemente, dentre estas, as de química fina e de biotecnologia. Já no III PBDCT (o Plano Básico de Desenvolvimento Científico e Tecnológico para o período 1981/1985) citava-se a necessidade de incentivar a capacitação no campo dos insumos farmacêuticos. Chegou-se inclusive à definição de uma lista de produtos farmacêuticos prioritários para o estabelecimento de programas de P&D e - o que na época era relativamente inédito - de prioridades relacionadas aos processos biotecnológicos de fermentação, referindo-se mesmo à necessidade de capacitação em engenharia genética aplicada à obtenção de biofármacos. Neste contexto, os diversos organismos que faziam parte do Sistema (FINEP, CNPq, STI, etc.) passaram a priorizar a química fina e a biotecnologia, ainda que de forma tímida, desarticulada e pouco planejada.

f - Adoção de uma série de medidas no sentido de estabelecer especificações técnicas, normas, padronização e controle de qualidade de produtos farmacêuticos. Dentre estas, poderíamos destacar: criação em 1982 do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) vinculado à FIOCRUZ, constituindo-se o órgão técnico máximo da política de vigilância sanitária (e particularmente de sua divisão de medicamentos - a DIMED); instituição, através das portarias interministeriais nº 1 e nº 2 de 1983 e 1984, respectivamente, de regras que estabeleciam a Denominação Comum Brasileira (DCB) visando padronizar a nomenclatura de fármacos, medicamentos, drogas, etc. (a partir de então o nome genérico ou químico das substâncias deveriam constar nas bulas e nos rótulos); e criação pelo Conselho Nacional de Metrologia (CONMETRO), através da resolução 05 de 1984, do Comitê de Coordenação do Setor Farmacêutico com o objetivo de realizar estudos

na área da tecnologia industrial básica, centrando-se inicialmente na normatização de princípios ativos farmacêuticos.

o - Finalmente, e como medida de maior relevância, vale ressaltar a instituição da portaria interministerial nº 4 de 1984 - e de outras complementares -, que propiciou a articulação entre a política industrial e a política de saúde. De acordo com esta portaria, todos os produtos objetos de vigilância sanitária (incluindo obviamente os produtos farmacêuticos) para serem registrados pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS/MS) - o que é condição para sua comercialização - deveriam ter seus projetos de produção previamente aprovados pelo CDI/MIC. Deste modo, facultava-se a este último organismo um poder efetivo de executar uma política industrial de mercado na área farmacêutica que favorecesse o avanço da produção nacional, segundo os objetivos da política para o desenvolvimento do setor.

A despeito destas políticas (e de outras que não foram citadas) terem sido importantes para o surgimento de iniciativas locais na indústria, seus resultados foram tímidos tanto no que se refere à capacitação na produção de fármacos em geral quanto na de biofármacos em particular. Como vimos anteriormente (Capítulos IV e V), somente nos últimos anos estão surgindo perspectivas de uma maior transformação estrutural da indústria farmacêutica local, e assim mesmo determinadas por fatores que obedecem, em parte, a própria evolução natural, diversificante, da indústria química. Este pequeno e lento impacto das políticas para a área pode ser explicado, em grande medida, pela sua falta de continuidade e pela desarticulação existente entre os diversos organismos, instrumentos e diretrizes relacionadas a área farmacêutica.

Vejamos agora mais detidamente as principais políticas volta

das explicitamente para a biotecnologia esboçadas no período recente.

As primeiras diretrizes que levaram à formulação de uma estratégia explícita para o desenvolvimento da biotecnologia no Brasil emanaram de programas científicos de diversas áreas da biologia, a exemplo do Programa Integrado de Genética (PIG), criado em 1975 no âmbito do CNPq, e do Programa Integrado de Engenharia Genética (PIEG), formulado ao final da década de 70 pelo CNPq e pela FINEP em conjunto. Estes programas, ainda de caráter eminentemente setorial e científico - como não poderiam deixar de ser, pois a aplicação industrial das novas biotecnologias ainda não era uma realidade em termos mundiais -, em conjunto com a atuação tradicional de organismos governamentais para a área biológica, em particular do CNPq e da FINEP, constituíram os elementos básicos que levaram à elaboração do primeiro programa explícito de amplitude multissetorial e de caráter nacional: o Programa Nacional de Biotecnologia - PRONAB.

O PRONAB, criado em 1981, no âmbito do CNPq e da FINEP, constituiu-se uma tentativa de integrar e coordenar as diversas instituições e fundos disponíveis ligados às atividades biotecnológicas, segundo uma estratégia homogênea de desenvolvimento setorial, notadamente nos campos da energia, agropecuária e saúde. Estabeleceram-se também diretrizes para a capacitação nacional em engenharia genética, área identificada como estratégica em função da sua complexidade e impacto revolucionário, através da formulação do Subprograma Engenharia Genética.

Diversas críticas foram realizadas ao PRONAB, apontando a precariedade dos resultados alcançados. Segundo Anciães e Cassiolato (1984) suas principais falhas foram:

- a) O programa não representou um salto qualitativo em relação

às ações já existentes no âmbito do CNPq, FINEP, STI e outros organismos governamentais. Na realidade, foi muito mais uma aglutinação das políticas já exercidas anteriormente;

- b) Deu-se pouca ênfase à absorção industrial das atividades de pesquisa, centrando-se predominantemente na formação de recursos humanos. Assim, a remoção de um dos entraves fundamentais para o desenvolvimento biotecnológico - a pequena articulação entre as atividades de pesquisa e de produção industrial - não foi priorizada ao nível da política e dos financiamentos fornecidos no âmbito do PRONAB; e
- c) Os recursos disponíveis foram aplicados de modo disperso, em função da falta de definição política sobre as áreas e setores prioritários para o desenvolvimento da biotecnologia em bases industriais.

Após o PRONAB a estratégia governamental para a biotecnologia foi explicitada no âmbito do Subprograma de Biotecnologia do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT), gerido conjuntamente pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) - ambos vinculados ao antigo Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT)-, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério de Educação (MEC) e pela Secretaria de Tecnologia Industrial (STI) do Ministério da Indústria e Comércio (MIC). O programa passou a vigorar efetivamente durante 1985, quando foi definida sua estrutura administrativa - ficando a secretaria executiva diretamente vinculada ao MCT - e estabelecida a programação dos desembolsos de recursos para os projetos aprovados. Note-se que o programa, além dos recursos provenientes do Tesouro Nacional, das agências financeiras envolvidas e das instituições executoras, conta com impor

tante apoio do Banco Mundial, que fornece recursos de forma globalizada, geridos e repassados pelas instituições locais mencionadas acima. Este organismo apenas estabelece regras de caráter geral que devem ser cumpridas para a aprovação e apoio aos projetos.

O PADCT/Biotecnologia constituiu-se, então, no documento-base orientativo da estratégia de desenvolvimento para a área englobando um período de 5 anos. Visava promover um avanço qualitativo da biotecnologia no país, havendo a determinação, ambiciosa, de colocar o Brasil de forma competitiva no cenário regional e internacional.

Apontavam-se os seguintes fatores limitantes do desenvolvimento em biotecnologia: a insuficiência de recursos humanos, o baixo grau do desenvolvimento científico, a precariedade da comercialização dos resultados obtidos e a quase inexistente articulação entre o setor produtivo e as universidades e institutos de pesquisa. Quanto a este último fator, perpassa todo o programa a preocupação com a aplicabilidade industrial dos resultados das atividades de P&D. Esta preocupação evidencia-se pela sua própria organização programática, que se deusegundo as 3 áreas produtivas consideradas de maior potencial de impacto pela biotecnologia: saúde, agropecuária e energia.

No campo da saúde, as seguintes linhas de ação foram definidas, demonstrando-se a prioridade concedida ao desenvolvimento de vacinas, reativos para diagnóstico e de insumos e métodos de biotecnologia (vide detalhamento das prioridades no PADCT/Biotecnologia, 1984):

- a) Desenvolvimento de processos de produção de vacinas por tecnologia convencional;
- b) Isolamento de genes por clonagem molecular e preparação de anticorpos monoclonais pela tecnologia de hibridoma;
- c) Desenvolvimento de métodos para diagnóstico e caracteriza

ção de patógenos;

- d) Desenvolvimento de processos de produção de insumos e prestação de serviços em biotecnologia; e
- e) Caracterização de antígenos parasitários e clonagem molecular de seus genes correspondentes visando a pesquisa e desenvolvimento de vacinas.

Quanto à aplicação de recursos programados para os 5 anos de vigência do PADCT, estimava-se, como podemos ver nas Tabelas 30 e 31, um gasto total de US\$92,3 milhões, ficando o setor da saúde com US\$42,6 milhões, o que representava uma participação majoritária de 46% do total dos recursos envolvidos. Destes, 75% se destinavam às atividades de P&D, 17% para a formação de recursos humanos e 7% para serviços. Constata-se, portanto, a prioridade que foi conferida pelo subprograma ao desenvolvimento da biotecnologia aplicada à saúde, o que, de certa forma, seguia o padrão internacional dos investimentos públicos em biotecnologia.

Uma avaliação preliminar dos resultados efetivos que vêm sendo alcançados pelo PADCT/Biotecnologia - incluindo suas novas versões -, indica que sua implementação vem enfrentando diversas ordens de obstáculos, dos quais alguns dos principais podem ser citados:

- a) Falta de articulação entre as diferentes instâncias de decisão - agências de fomento e coordenação, grupos técnicos e comitês assessores -, inviabilizando a execução de uma política a partir da definição de metas e objetivos claros, coerentes e harmônicos;
- b) Excessiva burocratização na definição de prioridades, aprovação de projetos e aplicação de recursos. A idéia inicial de distribuir responsabilidades entre os organismos pú

TABELA 30

PADCT/BIOTECNOLOGIA - APLICAÇÃO DE RECURSOS POR SETOR

SETOR	NÚMERO DE PROJETOS	RECURSOS ALOCADOS EM US\$ MILHÕES	VALOR MÉDIO ESTIMADO POR SUBPROJETO US\$ MIL	ESTIMATIVA DE Nº MÉDIO DE SUBPROJETOS QUE PODERÃO SER FINANCIADOS
Saúde	PB 9	24	400	60
	PA 9	18,6		46
Agropecuária	PB 13	16	200	80
	PA 7	12,4		62
Energia	PB 5	12	200	60
	PA 3	9,3		46
Total	PB 27	52,0		200
	PA 19	40,3		154
TOTAL GERAL	46	92,3		354

PB = Plano Básico; PA = Plano Adicional

FONTE: PADCT/Biotecnologia, apud "Biotecnologia...", 1987.

TABELA 31

PADCT/BIOTECNOLOGIA
INVESTIMENTO GLOBAIS DO SETOR SAÚDE - DISTRIBUIÇÃO POR CLASSES

CLASSES	PLANO BÁSICO	PLANO ADICIONAL	TOTAL	%
Recurso Humanos	4.328	3.027	7.355	15
Pesquisa e Desenvolvimento	17.203	14.844	32.047	75
Serviços	2.389	667	3.056	7
TOTAL	23.920	18.538	42.458	100

FONTE: PADCT/Biotecnologia, apud "Biotecnologia...", 1987.

blicos envolvidos - CNPq, CAPES, STI e FINEP - e destes com a comunidade científica, a fim de propiciar uma articulação institucional segundo diferentes áreas de atuação, acabou por gerar um percurso burocrático extenso que impediu a plena transparência do processo decisório, levando a um peso excessivo dos interesses particulares nas definições das prioridades;

- c) Em decorrência dos fatores apontados acima, a aplicação dos recursos foi pulverizada, deixando-se de apoiar a contento aqueles projetos mais estratégicos para o desenvolvimento industrial da biotecnologia no Brasil;
- d) O "viés" acadêmico, já existente no PRONAB, não foi superado. Deixou-se de considerar os pontos cruciais de estrangulamento advindos da dificuldade de absorção produtiva dos resultados tecnológicos das atividades P&D e a estrutura dos setores potencialmente mais impactados pela biotecnologia - no caso da saúde a indústria farmacêutica e seus segmentos; e
- e) Finalmente, o não cumprimento das metas físicas e financeiras do PADCT/Biotecnologia comprometeu fortemente o seu impacto efetivo. Em 1987, segundo informações levantadas junto ao CNPq, estimava-se que nem 50% dos recursos programados seriam efetivamente aplicados.

Um outro plano para a biotecnologia chegou também a ser formulado em 1986 pela recém criada Secretaria de Biotecnologia, vinculada ao antigo Ministério da Ciência e Tecnologia: o Plano de Metas Para Biotecnologia. Este plano estabelecia uma estratégia de ação para o triênio 1987/1989 e propunha a Secretaria de Biotecnologia como o órgão máximo "responsável pela política de biotecnologia a nível nacional, promovendo a normatização e acompanhando a execução dos diversos

programas das instituições vinculadas ao MCT e dos órgãos federais e estaduais do sistema de ciência e tecnologia" (Secretaria de Biotecnologia/MCT, 1986). No entanto, o plano não chegou a ser efetivamente implementado e a abrangência da atuação da Secretaria de Biotecnologia ficou bastante limitada, na medida em que nunca conquistou o poder político efetivo de formular e implementar a política para a área, coordenando as atividades em biotecnologia do conjunto dos organismos oficiais envolvidos. Na realidade, a Secretaria até o presente momento não dispõe de instrumentos para definir uma política para a biotecnologia. As diferentes agências e o próprio PADCT/Biotecnologia possuem uma estratégia de atuação própria e não articulada com as suas atividades. (*)

Poderíamos ainda descrever e analisar diversos outros planos e programas existentes de âmbito regional, setorial e/ou institucional. Todavia, isto tornaria esta parte demasiado extensa e, portanto, fora dos limites e propósitos visados no presente trabalho. O Quadro 29 permite sumariar algumas das estratégias recentes mais importantes para o desenvolvimentno da biotecnologia.

Um último aspecto da política relacionada à biotecnologia/saúde que ainda deve ser comentado é a política de propriedade industrial para a área farmacêutica, que tem causado grande polêmica, inclusive ao nível das relações internacionais do Brasil, em particular com os Estados Unidos.

(*) Em 1988 procurou-se estabelecer uma política para a área que permitisse uma ação articulada dos diferentes organismos governamentais através da criação de uma Comissão Interministerial de Biotecnologia e de diversos grupos de trabalho organizados por áreas temáticas (transferência de tecnologia e propriedade industrial, comércio exterior, incentivos, etc.). Contudo, com as mudanças políticas ocorridas, particularmente a extinção do MCT, os trabalhos da Comissão foram desativados, ao menos temporariamente, não chegando a resultados concretos.

PROGRAMAS E PLANOS GOVERNAMENTAIS PARA A BIOTECNOLOGIA

ANO DE CRIAÇÃO	PROGRAMAS / PLANOS	VINCULAÇÃO	OBJETIVOS	FONTE DE RECURSO
1981	Programa Nacional de Biotecnologia-PRONAB	CNPq/FINEP (SEPLAN)	Consolidação dos investimentos públicos para manutenção de grupos universitários de pesquisa em áreas biológicas preexistentes ao lançamento do Programa. Concentração de pesquisas nas áreas de energia alternativa, saúde e agropecuária.	CNPq/ FINEP/ STI
1984	Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico-PADCT Subprograma Biotecnologia	CNPq/MCT FINEP/MCT CAPES/MEC STI/MIC	Criação de meios e condições para a execução do programa integrado (MCT/MEC/MIC), envolvendo atividades de pesquisa básica e aplicada, desenvolvimento experimental e serviços técnicos-científicos para o domínio de processos e métodos de biotecnologia e sua aplicação nos setores de energia, saúde e agropecuária.	CNPq/ FINEP/ STI/ CAPES/ Banco Mundial
1985	Programa de Autosuficiência Nacional em Imunobiológicos	MS	Autosuficiência Nacional em Imunobiológicos através da recuperação de 9 laboratórios tradicionais produtores de vacinas e soros visando: capacitação tecnológica, adequação de infraestrutura laboratorial, cooperação técnica internacional, incremento da produção e controle de qualidade	MS/ BNDES/ FINEP/ CNPq/ FIEPEC
1986	Plano de Metas de Biotecnologia	Secret. Biotecnologia / MCT	Coordenação e orientação em todas as instâncias do processo decisório dos órgãos da estrutura federal; definição do papel e das metas físicas e financeiras para o setor público e privado	—
1986	Programa Nacional de Biotecnologia para a Indústria Farmacêutica	CEME/MS	Promoção do desenvolvimento do segmento químico-farmacêutico nacional, através do domínio de processos de métodos de biotecnologia, visando à redução do grau de dependência a fontes externas de suprimento de tecnologias e de produtos	CEME
1985/86	Programas e Planos Estaduais de Biotecnologia	Governos Estaduais	Surgiram em função das necessidades de estabelecer programas e planos com o fim de apoiar o desenvolvimento da biotecnologia ao nível regional. Estados com programas já elaborados: Minas Gerais (BIOMINAS) e São Paulo. Estados com planos em elaboração: Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Paraná, Bahia e Distrito Federal.	Unidades da Federação

A atual legislação de propriedade industrial no Brasil foi formulada em 1971 pela Lei nº 5.772 que instituiu o novo Código de propriedade industrial, cuja execução cabe ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI/MIC), que foi criado no ano anterior. Segundo esta legislação, não se permite o patenteamento de invenções relacionadas a produtos e processos farmacêuticos, englobando tanto os princípios ativos quanto os produtos formulados para uso terapêutico, profilático ou diagnóstico. Deste modo, não se permite um dos principais meios de apropriabilidade privada sobre as inovações farmacêuticas (vide Capítulo II). Esta política restritiva tem causado uma controvérsia bastante acentuada acerca do seu impacto no desenvolvimento nacional em biotecnologia no campo da saúde, uma vez que a área apresenta-se como uma das fontes principais para a retomada do dinamismo tecnológico da indústria farmacêutica.

Sem querer entrar mais detidamente no mérito da questão (este ponto voltará a ser considerado no último Capítulo conclusivo), por ora basta verificar que os agentes nacionais não tem a menor capacidade de gerar inovações internamente de maior significado, com exceção das relacionadas a alguns grupos muito restritos de produtos e processos (como reagentes para diagnóstico). Vimos no Capítulo II que os países desenvolvidos respondem pela quase totalidade das inovações em produtos da área farmacêutica. O Brasil não contribuiu sequer com uma nova substância ativa lançada no mercado mundial ao longo de todo o pós-guerra. Mesmo se atentarmos para os pedidos de patentes depositados no Brasil no período de 1980/85 no campo da nova biotecnologia, que estão à espera de aprovação em caso de mudança na legislação atual, veremos que efetivamente os maiores interessados no patenteamento são os grupos empresariais e países já capacitados em biotecnologia. A Tabela 32 mostra que somente os Estados Unidos respondem por 58% do total dos pedidos depositados, enquanto o

Brasil situa-se no grupo "outros" que em conjunto responde por apenas 15% dos pedidos. A Tabela 33 evidencia que os maiores depositantes são empresas com alto potencial biotecnológico, sejam grandes multinacionais (CIBA-GEIGY, por exemplo) ou pequenas empresas especializadas em biotecnologia (as "new biotechnology firms") muitas vezes vinculadas a empresas líderes da indústria. Finalmente, o Quadro 30 apresenta a importância relativa das invenções em saúde frente às demais áreas. Do total dos pedidos depositados, quase 50% enquadram-se na área da saúde, evidenciando o papel destacado que as patentes em biotecnologia representam para a indústria farmacêutica.

Isto posto, fica claro que qualquer alteração na legislação atual tem de considerar o estágio tecnológico do Brasil na área farmacêutica, que se caracteriza por uma atividade essencialmente reprodutiva, não havendo potencial de geração de inovações internamente. Uma estratégia progressiva de permissão do patenteamento em biotecnologia/saúde teria que estar acoplada a uma política mais geral para seu desenvolvimento, que conferísse competitividade econômica e tecnológica aos agentes nacionais.

TABELA 32

DISTRIBUIÇÃO DE PEDIDOS DE PATENTES - POR PAÍS DE ORIGEM REFERENTES
A NOVA BIOTECNOLOGIA - BRASIL, 1980/1985

PAÍS DE ORIGEM	Nº DE PEDIDOS	PERCENTUAL
Estados Unidos	49	58,33%
Inglaterra	14	16,66%
Japão	5	5,95%
Suiça	3	3,57%
Outros (Brasil; Dinamarca; Holanda; Austria; Alemanha Ocidental e Nova Zelândia)	13	15,49%
TOTAL	84	100,00%

FONTE: INPI/MIC, 1985, apud "Biotecnologia...", 1987.

TABELA 33

DEZ MAIORES DEPOSITANTES DE PEDIDOS DE PATENTES REFERENTES A NOVA
BIOTECNOLOGIA - BRASIL, 1980/1985

DEPOSITANTE	PAÍS DE ORIGEM	PERCENTUAL
Genentech, Inc	Estados Unidos	19,04%
Stauffer Chemical Company	Estados Unidos	5,95%
Unilever N.V.	Inglaterra	4,76%
CPC International INC	Inglaterra	3,57%
Imperial Chemical Industries Limited	Inglaterra	3,57%
CETUS Corporation	Estados Unidos	3,57%
Biogen N.V.	Inglaterra	3,57%
Ciba-Geigy	Suiça	3,57%
Agrigenetos Research A.Limited	Estados Unidos	3,57%
The Board of Reagents, Univ. of Texas System	Estados Unidos	3,57%
TOTAL		54,76%

FONTE: INPI/MIC, 1985, apud "Biotecnologia...", 1987.

QUADRO 30DISTRIBUIÇÃO DE PEDIDOS DE PATENTES - POR ÁREA DE APLICAÇÃO -
REFERENTES A NOVA BIOTECNOLOGIA - BRASIL, 1980/1985.

ÁREA	TIPOS	NÚMERO DE PEDIDOS	PERCENTUAL
SAÚDE		40	47,61%
	- Antibióticos		
	- Hormônios		
	- Vacinas		
	- Agentes de diagnóstico		
	- Interferons		
	- etc...		
AGRICULTURA		16	19,04%
	- Pesticidas		
	- Cultura de Tecidos		
	- Inoculantes para fixação de nitrogênio		
	- Fusão de protoplasto		
	- etc...		
ALIMENTOS		12	14,28%
	- Proteínas		
OUTRAS		16	19,07%
	- Lixiviação bacteriana de minérios		
	- Perfuração de poços de petróleo		
	- Energia		
	- Meio Ambiente		
TOTAL		84	100,00%

FONTE: INPI/MIC, 1985, apud "Biotecnologia...", 1987.

Capítulo VII - Conclusões

Condicionantes para o desenvolvimento da biotecnologia
em saúde no Brasil

Conforme mostramos na segunda parte deste trabalho, as recentes inovações em biotecnologia no campo da saúde não se constituem uma panacéia que levará inexoravelmente a uma total reestruturação econômica e tecnológica da indústria farmacêutica.

Em primeiro lugar, se bem que a gestação do novo paradigma biotecnológico tenha se dado a partir de diversos avanços inicialmente obtidos em âmbito científico e tecnológico, refletindo a dimensão endógena do progresso técnico, sua evolução na área da saúde tende a ser cada vez mais condicionada pelo ambiente econômico-institucional em que está inserida: a indústria farmacêutica. O interesse das empresas líderes desta indústria em investir em atividades de P&D em biotecnologia, seja diretamente através de seus próprios departamentos de P&D, ou indiretamente via associações com instituições de pesquisa e novas empresas de biotecnologia de pequeno e médio porte (NBFs), insere-se no contexto mais amplo de busca de novos paradigmas tecnológicos - principalmente a partir da década de 70 -, fruto do decrescente dinamismo da indústria em termos do desenvolvimento e introdução de novos princípios ativos no mercado. As vantagens cumulativas já conquistadas pelas firmas líderes ao longo de todo o pós-guerra, decorrente da montagem de complexas estruturas de P&D e de "marketing" que lhes permitia lançar, ininterruptamente, novos produtos no mercado protegidos por patentes (o principal meio de apropriabilidade tecnológica da indústria), aliada à sua tradição em realizar atividades científicas e tecnológicas - estando quase sempre próximas à fronteira do conhecimento biomédico básico e aplicado -, garantia-lhes uma certa tranquilidade em continuar suas estratégias "rotineiras" de P&D, ao longo das trajetórias tecnológicas já estabelecidas, e, simultaneamente, acompanhar nova onda de inovações que se esboçava, sem maiores comprometimentos.

No estágio inicial do surgimento de novas biotecnologias (notadamente a engenharia genética) a forma preferencial encontrada para estar atualizada frente às novas possibilidades - ou ao novo leque de opções tecnológicas que se abria - foi o estabelecimento de articulações, sob diversas modalidades, com universidades, institutos de pesquisa e NBFs. Estas empresas de biotecnologia, que foram as primeiras a estabelecer um elo econômico concreto entre os avanços científicos e os tecnológicos, constituindo, em grande parte das vezes, um "transbordamento" para o mercado das atividades com maior conteúdo tecnológico realizadas em instituições acadêmicas (muitas foram e tem sido fundadas por pesquisadores), mostraram-se inclusive bastante funcionais para as estratégias das líderes do oligopólio, à medida que cumpriam o papel de laboratórios avançados no novo paradigma em gestação, servindo de instrumento para a avaliação tecnológica de suas potencialidades, e que não representavam uma ameaça mais imediata para as grandes empresas da indústria, em função das substanciais e sólidas vantagens econômicas e tecnológicas conquistadas no passado. Na década de 80 já se tornava evidente que a evolução da biotecnologia tendia a condicionar-se crescentemente pelas estratégias das empresas farmacêuticas já estabelecidas, que passaram progressivamente a determinar, direta e indiretamente, a direção do progresso tecnológico.

Em segundo lugar, as características das inovações em biotecnologia ocorridas nas duas últimas décadas não permitem prever uma transformação substantiva nos elementos estruturais constitutivos da indústria farmacêutica. Pelo contrário, de acordo com o que podemos observar até agora, sua evolução tende a reforçar as características da estrutura de mercado vigentes no setor-definido neste estudo como um oligopólio diferenciado baseado na ciência - apresentando um aspecto favorável em termos do potencial de diferenciação de produtos e da cumulatividade e

apropriabilidade peculiares à sua evolução tecnológica. Assim sendo, o "sucesso" da trajetória biotecnológica em saúde favorece tanto a manutenção das lideranças empresariais do oligopólio farmacêutico quanto das características estruturais da indústria. (*)

Em terceiro lugar, o novo paradigma biotecnológico não é excludente em relação aos paradigmas tradicionais utilizados pela indústria farmacêutica. Na realidade, constitui-se uma possibilidade de transformação do paradigma biotecnológico tradicional, mediante a introdução de uma abordagem molecular e racional totalmente inédita, que incorpora as tecnologias de base biológica utilizadas historicamente pela indústria farmacêutica (fermentação, cultura de células e tecidos, procedimentos de seleção de microorganismos, etc.). Além disso, da mesma forma que a moderna indústria farmacêutica estruturou-se em torno de dois grupos distintos de tecnologias - síntese química orgânica e biotecnologia - utilizando-as em segmentos diferenciados de produtos, o novo paradigma biotecnológico também não deve implicar uma exclusão das tecnologias de síntese química, que, por sua vez, estão passando por um processo análogo de adequação à nova abordagem racional de desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Existem mesmo diversos campos onde a biotecnologia favorece o desenvolvimento de drogas por síntese química e vice-versa.

(*) Observe-se que um novo paradigma pode, em princípio, levar a uma completa reestruturação da estrutura de uma indústria, dependendo de sua força para substituir os paradigmas tradicionais e da própria natureza das tecnologias que engloba (novas estruturas de custos, maior ou menor potencialidade de diferenciação de produtos, criação de novos espaços econômicos, etc.). Todavia, isto não significa que as empresas líderes em sua introdução e desenvolvimento sejam novas no mercado em que está inserido. Ao contrário, pelo menos no caso dos setores oligopólicos cientificamente baseados, é provável que os principais agentes geradores de novas tecnologias sejam as empresas líderes, inovadoras e tradicionais no mercado. Isto vai totalmente ao encontro da hipótese Schumpeteriana de que, no capitalismo trustificado, as grandes empresas já estabelecidas são o motor do progresso.

Finalmente, a nova biotecnologia está claramente em fase inicial de gestação, na qual as firmas e o mercado estão selecionando as áreas mais promissoras para sua introdução. Não existe ainda uma clara definição de sua potencialidade e de sua abrangência em termos dos segmentos e áreas onde exercerá um impacto de maior magnitude.

No momento atual, o impacto mais direto que pode ser antecipado localiza-se fundamentalmente nos segmentos tradicionais de base biotecnológica (vacinas, hemoderivados, reagentes para diagnóstico, antibióticos, etc.) e em produtos que somente eram disponíveis na natureza, como material constitutivo dos seres vivos e do Homem em particular (enzimas, hormônios e diversas outras proteínas). Em um nível mais indireto, pode-se prever que a nova biotecnologia também deve exercer um impacto substantivo nas próprias atividades de P&D de novas substâncias farmacêuticas a serem produzidas tanto por biotecnologia quanto por síntese química. Ao contribuir para um conhecimento mais profundo - em bases moleculares - da estrutura e funcionamento dos seres vivos e de suas partes, as novas tecnologias podem ser utilizadas como "ferramentas" para o desenvolvimento racional de drogas (obtenção de proteínas humanas em escala por engenharia genética para sua caracterização estrutural, por exemplo). Vimos que já existem diversos sinais de que esta é uma das áreas que está despertando grande interesse por parte das empresas farmacêuticas líderes. Neste caso específico, a biotecnologia seria utilizada fundamentalmente como uma técnica de pesquisa e desenvolvimento e não como uma tecnologia de produção de produtos far

(cont.)

so técnico e, portanto, das transformações estruturais (Schumpeter, 1943). Assim sendo, o que estamos querendo apontar é que além das inovações em biotecnologia serem condicionadas pelos líderes farmacêuticos, elas não apresentam - pelos menos até este momento - um potencial de transformação radical da estrutura de mercado consolidada desde o pós-guerra.

macêuticos.

Em suma, o novo paradigma biotecnológico abre efetivamente uma nova perspectiva para a retomada do ritmo de progresso técnico do setor farmacêutico - conjuntamente com a transformação e instauração de outros paradigmas, particularmente do sintético, que deve assentar-se crescentemente numa base molecular e racional de conhecimentos -, exercendo um impacto já evidente em alguns segmentos particulares e nas atividades de P&D da indústria. Todavia, sua difusão não leva, necessariamente, a alterações mais profundas nas lideranças empresariais já estabelecidas e na estrutura da indústria, além de não excluir os demais paradigmas utilizados, estando seu potencial e abrangência ainda indefinidos em decorrência de sua fase inicial de gestação.

Paradoxalmente, mostramos que o que "ameaça" a estrutura da indústria farmacêutica é justamente a perda de seu dinamismo tecnológico, na medida em que as empresas farmacêuticas líderes "construíram" suas vantagens e a própria estrutura da indústria a partir de um ritmo intenso de inovações em produtos. A queda neste ritmo poderia levar a uma redução do potencial de diferenciação de produtos (e ao conseqüente aumento de participação dos produtos não protegidos por patentes e sem marca comercial) e a uma maior homogeneidade (redução das assimetrias) entre os agentes atuantes no mercado.

Frente a este contexto da indústria farmacêutica mundial, a questão que se coloca para o Brasil, à luz da análise apresentada nesta parte, é: como inserir-se competitivamente no movimento de mudança tecnológica do setor, em particular no que se refere à biotecnologia, partindo-se de uma estrutura prévia tecnologicamente dependente - não sendo sequer capaz de gerar inova

ções associadas aos paradigmas tradicionais - e desnacionalizada, que está ainda num estágio incipiente de internalização da produção de matérias-primas farmacêuticas com base na reprodução de tecnologias (tradicionais) amplamente disseminadas? Além disso, deve-se considerar também nesta problemática a inadequação dos fatores institucionais vigentes no país para o desenvolvimento da biotecnologia em saúde, notadamente a pronunciada insuficiência da infra-estrutura de C&T - e das relações entre atividades de pesquisa e de produção - e a ausência de uma política efetiva para a área que considere os elementos estruturais da indústria farmacêutica implantada no país.

As perspectivas atuais de transformação desta indústria no Brasil, no sentido da obtenção de um maior grau de integração (internalização da produção de princípios ativos), da realização de atividades com maior conteúdo tecnológico e, quem sabe, do aumento da participação do capital nacional no mercado, estão pautadas, em grande parte, no referido esgotamento do potencial de progresso técnico dos paradigmas dominantes e na conseqüente redução do número de novos produtos lançados no mercado mundial. Como mencionado na parte teórica, o potencial de inovações de um paradigma associa-se positivamente com a magnitude do "gap" tecnológico entre os agentes e países que saíram à frente na sua adoção e os demais e negativamente com as possibilidades de aprendizado. Assim, se o primeiro (o potencial de inovações) se reduz aumentam as possibilidades de difusão das inovações por imitação (ou aprendizado) e de redução das vantagens tecnológicas das firmas líderes (e países desenvolvidos) em relação aos agentes (e países) menos capacitados (*).

(*) O aumento da participação dos produtos genéricos nos mercados desenvolvidos, produzidos por empresas independentes reflete as maiores possibilidades de difusão por aprendizado mesmo no interior destes países frente ao esgotamento dos paradigmas tradicionais.

Inversamente, a emergência de novos paradigmas ou a transformação dos paradigmas tradicionais, como ocorre no caso da biotecnologia, pode implicar, ao contribuir para a retomada do ritmo de inovações, uma barreira e mesmo um retrocesso neste ainda incipiente processo de aprendizado e capacitação tecnológica dos agentes nacionais menos capacitados, fortalecendo e consolidando as assimetrias já existentes no mercado nacional.

Esta relação entre potencial de inovação do setor e difusão tecnológica e a mencionada complementariedade existente entre a nova e a tradicional biotecnologia, colocam para o Brasil (e para países em seu estágio tecnológico) uma problemática segundo a qual o desenvolvimento e capacitação em biotecnologia/saúde pressupõe avançar na área tradicional (processos de fermentação, produção de vacinas, antibióticos, reagentes, etc.), inserindo-se na atual tendência de internalização de produção de princípios ativos, e acompanhar, proximamente, a fronteira biotecnológica, sob pena de ver a dependência recolocada sobre novas bases (ou novos paradigmas) no interior da estrutura industrial já implantada.

Neste sentido, devemos descartar por completo concepções que proponham a concentração dos esforços locais em tecnologias "apropriadas" a países tropicais ou em desenvolvimento, a priorização exclusiva das áreas tradicionais que possuem uma ligação mais direta, e a curto prazo, com a atenção primária e com a saúde pública ou ainda as que advogam que se deve primeiro investir na base científica e em recursos humanos para só então pensar em tecnologias de fronteira. Na verdade, nossa pirâmide científica, tecnológica e industrial em biotecnologia/saúde tem de ser construída simultaneamente nos seus diversos patamares, pois não existe um caminho linear que nos leve da base para o topo, ainda

mais que este está em movimento. (*)

Isto posto, o momento atual, nacional e internacional, da evolução da indústria farmacêutica abre, simultaneamente, oportunidades e desafios para o Brasil. Oportunidades porque, com a queda no ritmo de inovações relacionadas aos paradigmas dominantes e o conseqüente aumento da participação no mercado dos produtos com tecnologia mundialmente difundida, os agentes locais passaram a ter uma maior possibilidade de acesso e reprodução dos processos biotecnológicos mais tradicionais utilizados pela indústria. Envolve também desafios porque, para acompanhar o virtual "salto" em biotecnologia que se inicia no setor farmacêutico, dentro de uma perspectiva de obtenção de competitividade e capacitação e de atendimento às necessidades de saúde da população a longo prazo, existem descontinuidades acentuadas, difíceis de serem superadas no contexto do ambiente científico, tecnológico e industrial local.

Em termos mais gerais, estas descontinuidades referem-se à necessidade de montagem de uma infra-estrutura de P&D e de "marketing" pelos agentes nacionais que, como vimos no Capítulo II, requerem um investimento mínimo (não divisível) de magnitude expressiva para se chegar a resultados tecnológicos e comerciais compensadores. Mais especificamente, a complexidade das novas biotecnologias e seu estágio inicial de desenvolvimento - ainda fortemente vinculado aos progressos obtidos em âmbito científico - fazem com que a atividade tecnológica seja de longa maturação e de alto risco, mesmo no caso da reprodução de inovações geradas externamente.

(*) Esta imagem de uma pirâmide que deveria ser construída em vários patamares simultaneamente foi utilizado por Tavares, M.C. na análise do processo de industrialização nacional por substituição de importações (Tavares, M.C.; Da Substituição de Importações ao Capitalismo Financeiro, Zahar, 1978).

O processo de difusão tem se dado de forma seletiva, não havendo um fácil aprendizado nas novas tecnologias por agentes menos capacitados, incapazes de se apropriarem a contento de seus resultados.

Assim, para que os ganhos cumulativos do progresso técnico possam ser verificados, é necessária a existência de um conjunto de iniciativas de maior porte e capacitação tecnológica que realizem atividades de P&D, próprias ou em articulação com instituições de pesquisa, de caráter mais estratégico e de médio e longo prazo.

Em suma, o desenvolvimento local em biotecnologia passa por rupturas, pela concentração de esforços em áreas e agentes específicos e por uma intervenção estatal explícita e articulada - o que tem ocorrido mesmo nos países desenvolvidos que possuem uma indústria farmacêutica forte e dinâmica do ponto de vista tecnológico (vide Capítulo III). Não podemos cair numa concepção simplista de que o motor do progresso técnico em biotecnologia se dará a partir de iniciativas de pequeno porte, do "transbordamento" de atividades acadêmicas, da fácil difusão internacional de tecnologia ou de esforços homogeneamente distribuídos e, portanto, pulverizados. Como a capacitação tecnológica média é baixa e o progresso em biotecnologia é cumulativo, necessitando de um patamar mínimo de esforços para ser verificado, uma estratégia de desenvolvimento na área requer seletividade em termos de empresas, segmentos e instituições com maiores vantagens e potencialidades em relação ao conjunto dos agentes. (*)

(*) Obviamente que do ponto de vista industrial existem espaços para empreendimentos de pequeno porte voltados para tecnologias ou produtos específicos (produção de reagentes para diagnóstico e para pesquisa, prestação de serviços tecnológicos, etc.), cuja ocupação pode e deve ser estimulada. O que se quer enfatizar é que não é com base em iniciativas deste porte que acompanharemos a onda de inovações farmacêuticas.

A restrição ao patenteamento na área farmacêutica, tanto para produtos quanto para processos, tal como definido pela legislação atual, torna-se, neste contexto, uma condição (não-suficiente) sem a qual mesmo os agentes nacionais com maior potencial não poderiam capacitar-se e, após o aprendizado adquirido, contribuir na geração e desenvolvimento das inovações que utilizam. Em outras palavras, é bastante difícil o acesso, via licenciamento, às novas tecnologias possuídas, direta ou indiretamente, pelas empresas líderes do oligopólio farmacêutico, uma vez que elas tendem a utilizar as inovações intra-grupo (inclusive em suas filiais já instaladas no mercado local) e se apropriam de seus resultados econômicos principalmente limitando a difusão e o aprendizado através do direito de propriedade sobre as invenções garantido pelas patentes (vide Capítulo II e III). O Brasil somente poderá acompanhar a onda de inovações que se inicia se não adotar uma política liberal de permissão do patenteamento na área da saúde. Todavia, adicionalmente a esta política de propriedade industrial, uma série de outros pré-requisitos seriam necessários, supondo-se a adoção de uma estratégia efetiva de desenvolvimento tecnológico da indústria farmacêutica nacional.

As estratégias para o desenvolvimento da biotecnologia em saúde adotadas até o presente não têm considerado as diversas características estruturais e competitivas da indústria farmacêutica, e em particular dos segmentos biotecnológicos existentes no país. Vejamos com mais detalhe alguns aspectos que teriam de ser levados em conta para o sucesso de uma política nacional ao nível destes segmentos.

No segmento biofarmacêutico, tornou-se evidente na análise dos casos bem sucedidos de empresas nacionais que passaram

a realizar atividades com maior conteúdo tecnológico, que foi absolutamente fundamental a convergência de uma série de fatores que contribuíram para sua consolidação e desenvolvimento. Particular relevância tiveram as políticas governamentais de financiamento, capitalização e de mercado - seja através das compras governamentais de fármacos, ou de controle das importações de produtos similares - e as "joint-ventures" formadas com empresas estrangeiras líderes no mercado mundial.

Com relação à atuação estatal vinculada diretamente a empresas privadas nacionais específicas, cumpre enfatizar que é imprescindíveis em função de sua pequena capacitação, porte e competitividade internacional. Os riscos tecnológicos e de mercado enfrentados inibem o investimento em projetos integrados que contemplem a produção de biofármacos e a realização de atividades de P&D mais substantivas. Realçamos inclusive que nos grupos de produtos biotecnológicos as iniciativas empresariais se defrontam com fatores limitantes adicionais em relação ao segmento farmacêutico como um todo, ligados à maior dificuldade de reprodução das biotecnologias relativamente às tecnologias de síntese química e ao maior distanciamento tecnológico que a produção de biofármacos guarda em relação à indústria química de base, que é justamente onde se apresentam melhores perspectivas de diversificação de empresas nacionais de maior porte para a área farmacêutica e diversos ramos da química fina .

Assim, cabe ao Estado incentivar a criação ou entrada de empresas nacionais na produção de biofármacos - que são as que possuem maior potencial de estímulo à realização de atividades tecnológicas no país - e fornecer condições para sua consolidação e crescimento, até que adquiram maior porte e competitividade tecnológica internacional. Neste sentido, a expectativa

mais favorável é a de formação de um segmento industrial nacional com maior peso no mercado biofarmacêutico, no qual as empresas líderes tenderiam a atuar de forma mais integrada na produção de matérias-primas e de medicamentos e a contribuir mais decisivamente na geração e desenvolvimento de biotecnologias, assimilando inclusive a onda de inovações associadas ao novo paradigma biotecnológico. Com a formação de um segmento nacional forte na área, surgiriam ainda estímulos competitivos para que as empresas estrangeiras passassem a realizar atividades com maior densidade tecnológica, contribuindo para difusão de novas tecnologias no país.

Observe-se que está implícito nesta concepção da atuação estatal na área farmacêutica que nem se adotaria uma postura liberal-conservadora, desregulamentando totalmente o segmento, o que implicaria certamente maior desnacionalização e involução tecnológica, nem se adotaria uma posição protecionista incondicional - muitas vezes solicitada - de apoio a empresas nacionais (priorizando, por exemplo, as compras da CEME). Segundo nossa concepção, o apoio estatal deve ser condicionado à capacitação tecnológica e temporário, de acordo com um programa de progressiva autonomia competitiva das empresas nacionais. Por exemplo, não se justificaria, do ponto de vista da política de saúde e do gasto público, comprar medicamentos mais caros e/ou de pior qualidade de empresas nacionais que não estão adotando, comprovadamente, uma estratégia de desenvolvimento tecnológico e de obtenção de competitividade internacional.

Especificamente com relação ao estabelecimento de associações com empresas estrangeiras líderes, seu papel foi relevante sobretudo para que as empresas nacionais adquirissem um porte

econômico e tecnológico mínimo que as capacitassem a evoluir cumulativamente ao longo das trajetórias tecnológicas perseguidas. Após a adoção e aprendizado nas biotecnologias transferidas, as empresas passaram inclusive a mostrar sinais de crescente autonomia tecnológica (a Biobrás, por exemplo, desfez a associação com a Eli-Lilly), gerando tanto uma massa crítica interna capacitada em bioprocessos quanto articulações com instituições de pesquisa.

Esta função de transferência de tecnologia desempenhada pelas empresas estrangeiras também evidencia as barreiras existentes à capacitação em biotecnologia a partir de esforços isolados e autônomos, ainda mais considerando a reduzida capacitação de empresas nacionais de maior porte (da indústria química e de outras indústrias) nesta área tecnológica. Assim sendo, duas opções não excludentes podem ser vislumbradas para o acesso a biotecnologias novas e tradicionais, além dos incentivos gerais às atividades de P&D internas às empresas. De um lado, as articulações tecnológicas com empresas estrangeiras devem ser estimuladas, mesmo reconhecendo que, principalmente no segmento biofarmacêutico, as firmas líderes internacionais dominam o mercado local e, portanto, tendem a utilizar cativamente os novos produtos e processos que desenvolvem ou adquirem, não sendo fácil a transferência de tecnologia. O estabelecimento de "joint-ventures" pode ser mais estimulante para as empresas estrangeiras do que a simples comercialização da tecnologia, dependendo da existência de alguns estímulos econômicos e políticos que sejam estabelecidos para empresas de capital majoritariamente nacional que estão perseguindo estratégias de desenvolvimento tecnológico. Além disso, as articulações com as pequenas empresas de biotecnologia (NBFs) podem ser buscadas, se bem que, como mostramos no

Capítulo III, haja uma tendência crescente destas empresas subordinarem-se de modo dependente em relação às líderes do oligopólio. Em todo caso, incentivos ao estabelecimento destas articulações com pequenas, médias e grandes empresas estrangeiras devem ser implementados em conjunto com ações voltadas para a regulamentação dos contratos de transferência de tecnologia - o que já vem sendo feito pelo INPI -, no sentido de garantir a absorção de todo o ciclo tecnológico dos processos transferidos e de evitar as usuais cláusulas restritivas (direitos sobre inovações e aperfeiçoamentos ulteriores, restrições comerciais, etc.).

De outro lado, e simultaneamente, o Estado deve ter uma atuação mais direta no apoio a iniciativas locais de desenvolvimento de biotecnologias para serem transferidas ao setor produtivo. Para obter resultados mais imediatos (médio prazo), uma forma que tem sido utilizada com sucesso, inclusive nos países desenvolvidos, é o estímulo, direto e indireto, à criação de empresas de biotecnologia cuja finalidade básica seja a de desenvolver bioprocessos, reprodutivamente (melhoramento de microorganismos disponíveis em coleções internacionais, adequação dos procedimentos descritos na literatura - inclusive nas patentes - às condições locais, etc.), até a escala piloto, e repassar as tecnologias ao setor produtivo nacional. A experiência, bem sucedida, da Codetec no caso do desenvolvimento de processos de obtenção de fármacos sintéticos poderia ser utilizada como um modelo para a área biotecnológica (como vimos a Codetec já está entrando também nesta área), se bem que tenhamos que reconhecer que neste campo existem dificuldades adicionais, decorrentes da menor capacitação e massa crítica disponível em bioprocessamento industrial e da menor possibilidade de reprodução dos processos, uma vez que estes utilizam organismos vivos que não podem ser facilmente obtidos por conhecimento teórico das rotas existentes. Num prazo

mais dilatado, em termos de resultados comerciais, também é importante o apoio a instituições de pesquisa com atuação na área, que poderiam gerar produtos e processos mais recentes e de maior complexidade tecnológica (com recurso à engenharia genética, por exemplo) e se articular com empresas nacionais (como está ocorrendo no caso da Biobrás), realizando as etapas mais básicas do processo de desenvolvimento tecnológico, dentre outras atividades de apoio.

No segmento de Imunobiológicos (soros e vacinas), a questão fundamental que se coloca no momento diz respeito à modernização das instituições estatais que predominam largamente na área. Não se trata aqui de associar a intervenção estatal direta com o nível de eficiência do parque produtivo do país. O que devemos assinalar é que o padrão de produção de imunobiológicos no Brasil ainda é fortemente condicionado pelo antigo padrão artesanal, segundo o qual a produção se organizava no interior de instituições de pesquisa biomédica, sendo subordinada a uma lógica acadêmica que não obedecia a parâmetros técnicos e econômicos necessários à atividade produtiva. Deste modo, devem ser pensadas estratégias que levem a transformações jurídicas e organizacionais destas instituições governamentais, a exemplo da criação de empresas estatais individualizadas que se responsabilizariam pelas atividades produtivas e de desenvolvimento tecnológico a partir dos resultados obtidos nas instituições de pesquisa a que estariam vinculadas (uma empresa de propriedade majoritária da Fundação Oswaldo Cruz, por exemplo). (*) Isto permitiria, inclusive, aproveitar o potencial já existente em pesquisa biomédica no Brasil, que até o presente, salvo raras exceções, não tem apre

(*) Foi justamente isto que ocorreu no caso do Instituto Pasteur na França, que constituiu duas empresas para atuarem na área de reagentes para diagnóstico e de vacinas (Diagnostic Pasteur e Pasteur Vaccin - vide Capítulo III).

sentado desdobramentos em termos tecnológicos e produtivos. As tecnologias mais modernas utilizadas na área (mas não necessariamente ligadas ao novo paradigma biotecnológico) têm sido em sua quase totalidade absorvidas do exterior sem maiores contribuições dos agentes nacionais.

Frise-se que também neste segmento coloca-se a necessidade de seleção e concentração dos esforços em alguns agentes de maior potencial. Dada a dimensão do mercado de imunobiológicos, somente umas poucas instituições - como a FIOCRUZ e o Butantan - poderiam ser priorizadas para a constituição de plantas industriais integradas e diversificadas de porte (investimentos superiores a US\$50 milhões), que permitissem ganhos de escala suficientes para a realização de atividade com maior densidade tecnológica. Sem uma transformação desta natureza, o quadro de dependência verificado no segmento pode ser ainda mais agravado, na medida em que esta é uma das áreas na qual a utilização da nova biotecnologia tem se mostrado mais promissora. (*)

Quanto à participação de empresas privadas na produção de imunobiológicos, entendemos que, sem deixar de reconhecer a importância da presença estatal numa área estratégica para a saúde pública, não seria justificável um impedimento formal ou informal à sua atuação. O domínio governamental deste mercado não pode se dar a partir de procedimentos restritivos de natureza cartorial. O Estado tem que se mostrar eficiente e capaz de, ao menos progressivamente, competir com o que há de mais avançado

(*) Certamente, este apoio seletivo não implicaria uma restrição à atuação de institutos mais especializados em termos regionais ou de linha de produtos, ainda mais que nesta área é recomendável a existência de mais de um produtor para cada imunobiológico, em decorrência de seu caráter estratégico para as ações de saúde pública. O que se quer enfatizar é que sem a existência de alguns produtores de maior porte e mais capacitados, a absorção, reprodução e desenvolvimento interno das novas tecnologias torna-se bastante improvável no segmento.

em termos internacionais. Somente assim seria legítimo o direcionamento prioritário das compras governamentais relacionadas aos programas de vacinação para as iniciativas públicas, deixando-se o mercado privado (incluindo as exportações) aberto à iniciativas de todas as procedências. Neste sentido, a participação do capital privado que ensejasse a realização de atividades intensivas em tecnologia poderia até ser um fator de estímulo para a realização das transformações mencionadas acima e para o aumento da competitividade e capacitação local em soros e vacinas.

No segmento de reagentes biológicos para diagnóstico, devemos primeiramente reconhecer que seu desenvolvimento, pelas maiores facilidades tecnológicas que apresenta (já mencionada diversas vezes), pode constituir uma "porta de entrada" do país no novo paradigma biotecnológico em saúde e, ao mesmo tempo, um "veículo" para o estabelecimento de articulações entre instituições de pesquisa e de produção, como tem ocorrido em distintos países desenvolvidos, nos quais as novas empresas de biotecnologia em saúde proliferaram inicialmente neste segmento.

A despeito dos menores requerimentos tecnológicos, as iniciativas locais são bastante precárias em termos do potencial de geração reprodutiva das biotecnologias (geralmente clássicas) que utilizam. As atividades com maior conteúdo tecnológico são efetuadas sobretudo em institutos de pesquisa e universidades, se bem que muitas vezes não cheguem a desenvolver as tecnologias até à fase de produção em escala. Há, assim, todo um espaço, ainda não ocupado, para o estabelecimento de articulações entre estes dois tipos de instituições nacionais. Nesta área, os pólos de biotecnologia (Bio-Rio, entre outros) poderiam desempenhar um papel destacado para o desenvolvimento e "bottling" dos processos utilizados, constituindo uma instância de intermediação

entre as atividades de pesquisa e de produção.

Além disso, como existe uma parcela expressiva deste mercado que está vinculada aos programas de saúde pública voltados principalmente para o controle de qualidade do sangue e de seus derivados, o potencial presente em alguns institutos governamentais de pesquisa pode ser aproveitado em atividades produtivas próprias, particularmente naquelas instituições que possuem áreas de produção e desenvolvimento tecnológico, como é o caso da Fundação Oswaldo Cruz, que já está entrando efetivamente na produção de reagentes para diagnóstico.

As instituições governamentais poderiam assim se constituir, simultaneamente, em fontes alternativas de tecnologia ao setor privado e agentes de desenvolvimento tecnológico e produção de reagentes para doenças transmissíveis de maior impacto epidemiológico.

Especificamente com relação às empresas privadas nacionais - geralmente de pequeno e médio porte - que estão atuando no segmento, do mesmo modo que comentamos para o segmento biofarmacêutico, entendemos que se poderiam estabelecer temporariamente políticas discricionárias protecionistas, através do direcionamento das compras governamentais e de outros incentivos de política industrial, desde que as empresas beneficiadas estivessem dentro de um programa claro da capacitação tecnológica e comprometidas com a qualidade de sua produção.

No segmento de hemoderivados, em decorrência dos descabros cometidos no período recente nas atividades de comercialização de sangue e derivados que apresentavam elevados índices de contaminação, seu desenvolvimento passou a ficar totalmente de-

terminado pela política de saúde, culminando com a decisão de proibição pela nova Constituição, de qualquer atividade mercantil na área. Neste contexto, não caberia no momento relativizar a política adotada por considerações relacionadas à competitividade da produção local ou pela possível contribuição que poderia ser dada pela iniciativa privada. A implantação de uma rede pública de unidades produtoras de hemoderivados (hemocentros e outras instituições) deve ser estimulada. No entanto, torna-se necessário acoplar às diretrizes voltadas para a disponibilidade interna de produtos essenciais de boa qualidade outras relacionadas à capacitação local nas novas tecnologias de base biológica que possam, a médio e longo prazo, provocar mudanças profundas no segmento, levando até mesmo à substituição do sangue humano como fonte principal de matéria-prima.

Finalmente, devemos assinalar que existem certos tipos de ações voltadas para as atividades científicas e tecnológicas que perpassam todos os segmentos biotecnológico, e mesmo a indústria farmacêutica em seu conjunto e outras indústrias potencialmente impactadas pelas inovações na área, particularmente o desenvolvimento de alguns conhecimentos básicos essenciais para a geração e absorção de novas tecnologias. Dentre estes, poderíamos citar: técnicas de engenharia genética (clonagem e expressão), fusão celular, fermentação e atividades correlatas ao bioprocessamento (separação, purificação, etc.), conhecimento da estrutura e sequência das proteínas e ácidos nucleicos, produção de reagentes básicos para as atividades de P&D em biotecnologia (enzimas de restrição, por exemplo), técnicas de cultivo celular em escala, etc.

Como no Brasil os agentes produtivos ainda estão longe de investir nestes conhecimentos mais básicos - como se verifica

nos países desenvolvidos -, em função do pequeno porte e capacitação das empresas nacionais e do desinteresse das empresas estrangeiras, que têm acesso às tecnologias geradas por suas matrizes, este é um espaço que somente pode ser ocupado por instituições de pesquisa ou por empresas de tecnologia criadas e estimuladas para a transferência de determinados conhecimentos ao setor industrial. Ou seja, em países como o Brasil, que não possuem um grupo de empresas nacionais de porte e tecnologicamente dinâmicas, o papel das instituições de pesquisa na geração de tecnologias estratégicas deve ser relativamente maior. Para tanto, torna-se necessário estimular as iniciativas já em curso de institucionalização e coordenação das atividades biotecnológicas internas a estas instituições, o estabelecimento de formas concretas de transferência de tecnologia ao setor produtivo (incluindo a consolidação dos pólos de biotecnologia) e a definição das áreas estratégicas para as quais os gastos devem ser prioritariamente canalizados.

Finalizando o conjunto das questões levantadas, de âmbito mais geral ou específicas aos segmentos analisados, indicam que as perspectivas do desenvolvimento em biotecnologia na área da saúde passam, em primeiro lugar, pela definição e implementação de uma política que supere a visão predominantemente acadêmica que se tem tido de seu impacto. A estruturação da indústria farmacêutica e dos segmentos biotecnológicos, em particular tem que ser necessariamente considerada, uma vez que é este ambiente econômico e institucional que condiciona sua evolução em bases industriais. Em segundo lugar, dadas as especificidades de uma área que é, simultaneamente, de fronteira e estratégica para a saúde pública, envolvendo aspectos que vão desde a competitividade de longo prazo da indústria local até a resolução de problemas sanitários específicos, torna-se absolutamente necessária a concep-

ção de uma estratégia de desenvolvimento que permita a articulação entre os distintos organismos, instrumentos e políticos, notadamente a política industrial, de ciência e tecnologia e de saúde. Se este objetivo não for perseguido, continuaremos a nos defrontar com políticas parciais, fragmentadas e descontínuas que, a despeito de terem atingido alguns bons resultados em áreas particulares, têm contribuído para a manutenção da atual situação de atraso, dependência e falta de perspectivas em biotecnologia no campo da saúde.

BIBLIOGRAFIA

ABIFARMA - Relatórios anuais. Rio de Janeiro/RJ.

ARRABI - Boletins (vários nºs). Rio de Janeiro/RJ.

ALANAC (1987) - "Uma Estratégia para Vencer a Dependência". Revista Brasileira de Tecnologia. V.18/nº3/março/87. CNPq, Brasília/DF.

_____ (1987) - A Saúde e Medicamentos. São Paulo (mimeo).

ALIFAR (1988) - Indústria Farmacêutica Latinoamericana. Publicação da ALIFAR, año VII, nº 13, Buenos Aires.

AMBASSADE de France aux Etats-Unis (1986) - Biotechnologies, Services de L'expansion économique et mission scientifique, Washington/DC (mimeo).

ANCIÃES, W. & CASSIOLATO, J.E. (1985) - Biotecnologia: Seus Impactos no Setor Industrial. CNPq, Brasília.

ARAÚJO, W.C. (1986) - Texto sobre biotecnologia apresentado no Seminário sobre Política Tecnológica realizado na FIOCRUZ. FINEP/Coordenação de Biotecnologia (mimeo).

BAIN, J. (1956) - Barriers to new competition. Harvard University Press. Cambridge.

BANCO Mundial (1988) - "Biotecnologia: Perspectiva Geral e Desenvolvimento na América Latina".

BIOMEDICAL Business International (1988) - Blood Banking: An Industry in Transition. Justin (EUA).

Biotecnologia em Saúde no Brasil: Limitações e Perspectivas(1987)

Marques, M.B. (Coordenação); Gadelha, C.A.G. & Emerick, M.C. (Elaboração). Fiocruz/Nep, Série Política de Saúde nº3, Rio de Janeiro/RJ.

BORZANI, W. (ed.) (1975) - Tecnologia das Fermentações. Editora Edgar Blucher, São Paulo.

BULL, A.T. et alii - International Trends Perspectives in Bio-Technology. A State of the Art Report. OECD. Paris, 1982.

CASSIOLATO, J.E. (1983) - "O impacto da Biotecnologia no Setor Industrial". Revista Brasileira de Tecnologia, v.14(4), CNPq, Brasília.

CAVES, R. & PORTER, M. (1977) - "From Entry Barriers to Mobility Barriers: Conjectural Decisions and Contrived Deterrence to New Competition". Quately Journal of Economics, 91(2).

CDI/MIC (1974) - Resolução nº36.

_____ (1984) - Portaria Interministerial nº4.

_____ Relatórios Anuais de Atividades, Brasília/DF.

CDI/MIC/GSIII - Relatórios Anuais de Atividades (1985 a 1988), Brasília/DF.

CEME/MS - Relatórios Anuais, Brasília/DF.

_____ (1973) - Plano Diretor.

_____ (1987) - Documento proposta: Política de Medicamentos. Brasília/DF.

- CEME/MS (1986) - Programa Nacional de Biotecnologia para a Indústria Farmacêutica. Diretoria de Pesquisas e Desenvolvimento, Brasília/DF.
- CENTRE d'Etudes des Systèmes et des Technologies Avancées. (CESTA) (1985) - Les Biotechnologies dans le monde. Paris.
- CEPED/BA (1987)- Manual Econômico da Indústria Química (MEIQ), Camaçari.
- CIBRAN (sd) - A Cibran Fechou as Fronteiras deste País (folheto: dados sobre o mercado farmacêutico e de antibióticos em particular).
- CIÊNCIA Hoje (1989) - "Sangue: Mercadoria Contaminada". SBPC, v.9, nº52, Rio de Janeiro.
- CNPq (1975) - Programa Integrado de Genética (PIG). Brasília/DF.
 (1986) - Plano de Metas para Biotecnologia. Brasília (mimeo).
 (sd) - Participação do CNPq/MCT na Questão do Sangue e Hemo-derivados no País. Brasília/DF (mimeo).
- CNPq/FINEP (sd) - Programa Integrado de Engenharia Genética (PIEG). Brasília/DF.
- CNPq/FINEP/CAPES/STI (1985) - PADCT/Subprograma de Biotecnologia. Brasília/DF (mimeo).
- CNPq/FINEP/SEPLAN (1981) - Programa Nacional de Biotecnologia - PRONAB, Brasília/DF.
- CODETEC (1987) - 10 Anos de Atividades, Campinas/SP.
 (1987) - A Indústria Farmacêutica no Brasil. Cadernos CODETEC nº1, Campinas (mimeo).
 (1988) - Panorama Mundial na Área Farmacêutica: Perspectivas para o Brasil. Cadernos CODETEC nº4, Campinas (mimeo).
- COLOMBO, V. (1980) - "A Viewpoint on Innovation and the Chemical Industry". Research Policy 9, North-Holland.
- COMITÊ de Coordenação do Setor Farmacêutico do CONMETRO (1984) - Programa de Trabalho sobre Normalização Farmacêutica. Brasília/DF (Resolução de maio de 1984).
- COMMISSION of the European Communities (1983) - La Biotechnologie dans la Communauté, Bruxelas (mimeo).
 (1985) - Biotechnology and Rules Governing Pharmaceuticals in the European Community. Bruxelas (mimeo).
 (1986) - A Note on the Structure of the Bioechnology Industry. Bruxelas (mimeo).
- Condicionantes do Avanço Tecnológico em Saúde: Biotecnologia e Química Fina. Marques, M.b; (Coordenação); Gadelha, C.A.G.; Britto, J.N.P. & Emerick, M.C. (Elaboração). Flocruz/Nep, Relatório Final de Pesquisa, Rio de Janeiro/RJ.

- CEME/MS (1986) - Programa Nacional de Biotecnologia para a Indústria Farmacêutica. Diretoria de Pesquisas e Desenvolvimento, Brasília/DF.
- CENTRE d'Etudes des Systèmes et des Technologies Avancées. (CESTA) (1985) - Les Biotechnologies dans le monde. Paris.
- CEPED/BA (1987) - Manual Econômico da Indústria Química (MEIQ), Camaçari.
- CIBRAN (sd) - A Cibran Fechou as Fronteiras deste País (folheto; dados sobre o mercado farmacêutico e de antibióticos em particular).
- CIÊNCIA Hoje (1989) - "Sangue: Mercadoria Contaminada". SBPC, v.9, nº52, Rio de Janeiro.
- CNPq (1975) - Programa Integrado de Genética (PIG). Brasília/DF.
- _____ (1986) - Plano de Metas para Biotecnologia. Brasília (mimeo).
- _____ (sd) - Participação do CNPq/MCT na Questão do Sangue e Hemo-derivados no País. Brasília/DF (mimeo).
- CNPq/FINEP (sd) - Programa Integrado de Engenharia Genética (PIEG). Brasília/DF.
- CNPq/FINEP/CAPES/STI (1985) - PADCT/Subprograma de Biotecnologia. Brasília/DF (mimeo).
- CNPq/FINEP/SEPLAN (1981) - Programa Nacional de Biotecnologia - PRONAB, Brasília/DF.
- CODETEC (1987) - 10 Anos de Atividades, Campinas/SP.
- _____ (1987) - A Indústria Farmacêutica no Brasil. Cadernos CODETEC nº1, Campinas (mimeo).
- _____ (1988) - Panorama Mundial na Área Farmacêutica: Perspectivas para o Brasil. Cadernos CODETEC nº4, Campinas (mimeo).
- COLOMBO, V. (1980) - "A Viewpoint on Innovation and the Chemical Industry". Research Policy 9, North-Holland.
- COMITÉ de Coordenação do Setor Farmacêutico do CONMETRO (1984) - Programa de Trabalho sobre Normalização Farmacêutica. Brasília/DF (Resolução de maio de 1984).
- COMMISSION of the European Communities (1983) - La Biotechnologie dans la Communauté, Bruxelas (mimeo).
- _____ (1985) - Biotechnology and Rules Governing Pharmaceuticals in the European Community. Bruxelas (mimeo).
- _____ (1986) - A Note on the Structure of the Bioechnology Industry. Bruxelas (mimeo).
- DIBNER, M. (1986) - "Biotechnology in Europe". Science, vol.232, artigo 1367.
- DOSI, G. (1982) - "Technological Paradigms and Technological Trajectories". Research Policies 11, North Holland.

DIBNER, M. (1986) - "Biotechnology in Europe". Science, vol.232, artigo 1367.

DOSI, G. (1982) - "Technological Paradigms and Technological Trajectories". Research Policies 11, North Holland.

DOSI, G. (1984) - Technical Change and Industrial Transformation - The Theory and An Application to the Semiconductor Industry. MacMillan, Londres.

DOSI, G.; ORSENIGO, L. & SILVERBERG, G. (1986) - "Innovation, Diversity and Diffusion: a Self-Organization Model". Conferên-
cia sobre Difusão de Inovações, Veneza (mimeo).

_____ (sd) - Relatório para o projeto de Pesquisa do IPEA sobre a difusão de novas tecnologias microeletrônicas na indústria brasileira. Rio de Janeiro (mimeo).

ERBER, F.S. (1985) - Paradigma Tecnológico, Complexo Industrial e Política Econômica na Microeletrônica. IEI/UFRJ - Texto para discussão nº 80, Rio de Janeiro.

_____ (1983) - Complexo Eletrônico - Estrutura, Evolução Histórica e Padrão de Competição. IEI/UFRJ - Texto para Discussão nº 19, Rio de Janeiro.

EUROPEAN Federation of Pharmaceutical Industries Association (1981) - The European Pharmaceutical Industry and the Development of Biotechnology (mimeo).

FINEP (sd) - Programa de Emergência para Apoio aos Institutos Envolvidos com Produção, Desenvolvimento e Controle de Qualidade de Imunobiológicos. Rio de Janeiro, (mimeo).

FRANSMAM, M. (1986) - Biotechnology - Generation, and Policy: An Interpretative Survey. The United Nations University - New Technologies Centre Feasibility Study, Maastricht.

FRENKEL, J. & ORTEGA, J.A. (1985) - Questões Atuais da Indústria Farmacêutica Brasileira: Uma Visão do Segmento Genuinamente Nacional. Departamento de Economia/UFRJ, Rio de Janeiro (mimeo).

_____ (1987) - "Um Momento de Transformação Estrutural". Revista Brasileira de Tecnologia, V.18/nº3/março 1987, CNPq, Brasília/DF.

FRENKEL, J.; REIS, J.A.; ARAÚJO JUNIOR, J.T. & NAIDIN, L.C. (1978) - Tecnologia e Competição na Indústria Farmacêutica Brasileira. FINEP. Rio de Janeiro (mimeo).

FTI (1980) - Biofármacos: Diagnóstico e Perspectivas de Absorção Tecnológica e Nacionalização da Oferta. Rio de Janeiro (mimeo).

GADELHA, C.A.G. (1986) - Os Condicionantes da Produção dos Biofármacos da Classe Terapêutica dos Antibióticos. As Possibilidades de Introdução da Biotecnologia no Brasil. Instituto de Economia/UNICAMP. Relatório de Pesquisa, Campinas (mimeo).

_____ (1987) - Determinantes Econômicos e Tecnológicos na Produção de Fármacos no Brasil: O Caso dos Antibióticos. CPCT/CPO/CNPQ - Texto em política científica e tecnológica nº23, Brasília.

- GAIL ROCK (1986) - "Production of Plasma Products and Derivates". In: New Frontiers in Blood Banking. American Association of Blood Banks, Virginia.
- GIFAR (1983) - Programa Nacional da Indústria Químico-Farmacêutica (proposta), Brasília/DF.
- GIOVANNI, G, & SALLES FILHO, S.L.M. (1987) - "A Integração Necessária entre Tecnologia e Saúde". Revista Brasileira de Tecnologia. V.18/nº3/março 1987, CNPq, Brasília/DF.
- GOLDSTEIN, D. (1987) - X-Ray Crystallografy, N.M.R., Protein Engineering, and Industry; An Impending Disaster for the Third World. Berkeley (mimeo).
- GRABOWSKI, H. & VERNON, J. (1982) - "The Pharmaceutical Industry". In: NELSON, R. & WINTER, S. (org.) - Government and Technical Progress. Pergamon press, New York.
- GUIMARÃES, E.A. (1982) - Acumulação e Crescimento da Firma. Zahar, Rio de Janeiro.
- HOMMA, A. (1985) - Desenvolvimento Tecnológico e Pesquisa Básica na FIOCRUZ. FIOCRUZ, Rio de Janeiro (mimeo).
- _____ (1986) - Alguns Aspectos da Problemática do Desenvolvimento Tecnológico e Produção de Imunobiológicos no Brasil. FIOCRUZ, Rio de Janeiro (mimeo).
- INFORMATION Chimie (1987) - "Industrie Pharmaceutique: Préparer L'échéance de 1992". Special, Juin, 1987, Paris.
- INPI/MIC (1970) - Código da Propriedade Industrial. Rio de Janeiro.
- _____ (1986) - Biotecnologia e Propriedade Industrial. Rio de Janeiro (mimeo).
- INSTITUTO de Economia/UNICAMP (1986) - Identificação de Áreas Prioritárias para uma Política de Ciência e Tecnologia para o Estado São Paulo: Relatório preliminar de pesquisa (parte elaborada por BRUNETTI, J.L.A. - consultor), Campinas (mimeo).
- INSTITUT Pasteur (1986) - "L'Institut Pasteur et l'industrie". Lettre de l'Association pour le Développement de l'institut Pasteur nº20, Paris.
- _____ (1987) - 1887/1987/2087: Towards a New Century. Paris.
- JASANOFF, S. (1984) - Technological Innovation in a Corporatist State: The Case of Biotechnology in the Federal Republic of Germany. Cornell University Program on Science, Technology and Society, Cornell.
- JOHNSON, R.S. (1986) - "Taking the Guesswork out of Drug Design". High Technology, september, 1986.
- KATZ, J.M. (1984) - Hacia una Estrategia Industrial y Tecnológica en el Campo Farmacêutico Ibero Americano. CEPAL/ICI/OPS, Buenos Aires.
- KOROKOLVAS, A. & BURCHALTER, H. (1982) - Química -Farmacêutica. Guanabara Dois, Rio de Janeiro.

- KUHN, T.S. (1987) - A Estrutura das Revoluções Científicas. Editora Perspectiva, São Paulo (primeira edição de 1969).
- KUPFER, D.S. (1985) - O Setor de Medicamentos no Brasil: Aspectos da Estrutura Industrial. IEI/UFRJ - Texto para Discussão nº71. Rio de Janeiro.
- KUPFER, D.S. & CABRAL, M.T. - Organização Industrial e Perfil da Firma na Indústria Química Fina. IEI/UFRJ - Texto para Discussão nº163, Rio de Janeiro.
- LABINI, P.S. (1980) - Oligopólio e Progresso Técnico. Forense, Rio de Janeiro (primeira edição de 1956).
- MADEIRA, M. & FIGUEIREDO, C.M.P. (1985) - Notas para uma Política Nacional na Área de Biotecnologia. FINEP, Rio de Janeiro, (mimeo).
- MINISTÉRIO da Saúde (1985) - Programa de Auto-suficiência Nacional em Imunobiológicos. Brasília (mimeo).
- _____ (1988) - Plano Nacional de Sangue e Hemoderivado (PLANSHE). Brasília/DF.
- _____ (sd) - Programa Nacional de Imunizações (informações sobre as compras do Ministério da Saúde). SOAPNI/FIOCRUZ, Rio de Janeiro.
- MOREL, C.M. & HOMMA, A. (1986) - Como Estimular a Produção Industrial Biotecnológica no Brasil? FIOCRUZ, Rio de Janeiro (mimeo).
- NARIN, F. ROZEK, R.P. (1988) - "Bibliometric Analysis of U.S. Pharmaceutical Industry Research Performance". Research Policy 17, North-Holland.
- NATIONAL Science Foundation (1987) - Biotechnology Research and Development Activities in Industry: 1984 and 1985. Surveys of Science Resources Series (special report), Washington, DC.
- NELSON, R. & WINTER, S. (1977) - "In Search of Useful Theory of Innovation". Research Policy 6, North-Holland.
- _____ (1982) - An Evolutionary Theory of Economic Change. Harvard University Press.
- OFFICE of Technology Assessment (OTA), U.S. Congress (1982) - Genetic Technology. A new Frontier. Westview Press, Washington, DC.
- _____ (1984) - Commercial Biotechnology. An International Analysis. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.
- PAVITT, K. (1984) - "Sectorial Patterns of Technical Change: Towards a Taxonomy and a Theory". Research Policy 13, North-Holland.
- PEDROSA, P.E. & GEREZ, J.E.P. (1987) - "Produção de Fármacos, Questão de Sobrevivência". Revista Brasileira de Tecnologia, v.18/nº3/março 1987, CNPq, Brasília/DF.
- PERFORMANCE Chemicals (1987) - "Innovation Boots Antibiotics Markets". February, 1987.

- SOCIEDADE Antônio Gonzaga (sd) - A Doação Voluntária e um Programa de Sangue para o Grande Rio, SANG, Rio de Janeiro (mimeo).
- SORJ, B. et alii (1985) - "As Biotecnologias no Brasil: Políticas e Desenvolvimento". In: Biotecnologia e Sociedade: O Caso Brasileiro. Almed Ed. São Paulo.
- STANFORD Research Institute (SRI) (1984) - Speciality Chemicals: Strategies for Success. Medicinal Chemicals Bulk. Stanford.
- _____ (1984) - Biotechnology Program. The Effect of Biotechnology on the Antibiotic Industry. Stanford.
- _____ (1988) - Speciality chemicals: strategies for success. Medicinal Chemical Bulk. Stanford.
- STI/MIC (1984) - Setor Farmacêutico: Desenvolvimento Tecnológico - Atuação STI/MIC. Brasília (mimeo).
- SZWORLD, C.L. & CASTILHO, E.A. (1986) - Brasil: Indicadores da Mortalidade. FIOCRUZ, Rio de Janeiro (mimeo).
- THE Economist (1987) - "Molecules and Markets: A Survey of Pharmaceuticals". February.
- _____ (1988) - "Biotechnology - DNA - Inherited Wealth", April 30, 1988.
- TRUSCHEIT, E. (1986) - "The Impact of Biotechnology on the Pharmaceutical Industries". In: Davies, D. (ed) - Industrial Biotechnology in Europe. Issues for Public Policy. CEPS-EEC Conference, Exeter (UK).
- U.S. Department of Commerce-International Trade Administration (1984) - High Technology Industries: Profiles and Out-looks. Biotechnologies. Washington, DC.
- WALSH, V. (1984) - "Invention and Innovation in the Chemical Industry: Demand-pull or Discovery-push? Research Policy 13, North-Holland.
- YAMAYA, W. (1984) - Biotechnology - Present and Future. Mitsubishi Chemical Industries Ltd, Japan.