

Redes de Inovação Farmacêutica: evidências do Brasil

Nathalia Guimarães Alves¹

Resumo

A inovação farmacêutica encontra-se crescentemente amparada na formação de redes de colaboração para acesso a fontes externas de conhecimento e ativos complementares. Neste artigo, analisaram-se as redes de colaboração que amparam os processos de pesquisa, desenvolvimento, inovação e produção farmacêutica por rotas químicas e biotecnológicas no Brasil. O estudo se baseia na análise da rede conformada por 398 acordos de colaboração disponibilizados pela base Cortellis Deals Intelligence da Clarivate Analytics. O estudo fornece uma primeira aproximação da conformação sistêmica das atividades farmacêuticas do Complexo Econômico Industrial da Saúde no Brasil. Identifica-se um viés no estabelecimento de vínculos com empresas e instituições internacionais ou transnacionais em detrimento dos vínculos nacionais, sinalizando a fragilidade e os desafios, ainda, enfrentados para a consolidação e o aumento da complexidade produtiva e tecnológica das atividades farmacêuticas no país.

Palavras-chave: Redes, inovação farmacêutica, colaboração, Complexo Econômico Industrial da Saúde, Saúde, Brasil.

Abstract

Pharmaceutical innovation is increasingly supported by the formation of collaborative networks to access external sources of knowledge and complementary assets. In this article, the collaboration networks that support the research, development, innovation and pharmaceutical production processes through chemical and biotechnological routes in Brazil were analyzed. The study is based on the analysis of the network formed by 398 collaboration agreements made available by Clarivate Analytics' Cortellis Deals Intelligence database. The study provides a first approximation of the systemic conformation of the pharmaceutical activities of the Economic-Industrial Health Complex in Brazil. A bias is identified in the establishment of links with international or transnational companies and institutions to the detriment of national links, signaling the fragility and challenges still faced for the consolidation and increase of the productive and technological complexity of pharmaceutical activities in the country.

Keywords: Networks, pharmaceutical innovation, collaboration, Health Economic Industrial Complex, Health, Brazil.

Classificação JEL: L65, O30

Área ANPEC: Economia Industrial e da Tecnologia

¹ Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Economia da Indústria e da Tecnologia (PPGE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

1. Introdução

Nas últimas décadas, a organização industrial das atividades farmacêuticas foi marcada por uma série de mudanças evolucionárias e dinâmicas auto-reforçadoras relacionadas à busca pela redução de custos, aumento da rentabilidade dos projetos de P, D & I em novos fármacos e medicamentos, redução da estrutura interna de P, D & I das grandes empresas e por uma tendência crescente à terceirização de um amplo conjunto de serviços tecnológicos relacionados à fase de descoberta, à realização de ensaios clínicos e às fases de produção de medicamentos em âmbito global (BALCONI; LORENZI, 2017; MAZZUCATO, 2014; MALERBA; ORSENIGO, 2015).

Apesar do considerável aumento nos gastos globais com P, D & I em compostos farmacêuticos, que passaram de USD\$ 108 bilhões de dólares em 2006 para USD\$ 141 bilhões de dólares em 2015, o número de novas entidades moleculares (NME) lançadas no mercado nos últimos anos é relativamente limitado (SCHUHMACHER et al, 2016). A probabilidade de sucesso técnico e regulatório de um novo medicamento é de em média de 4,1% e o processo de desenvolvimento e colocação final de uma nova droga no mercado requer em média um período de 14 anos (SCHUHMACHER et al, 2016. BALCONI; LORENZI, 2017).

O baixo desempenho no lançamento de novos fármacos e medicamentos frente à elevação dos custos em P, D & I coloca em risco a sustentabilidade do atual modelo de P, D & I farmacêutico e induz as empresas a buscarem estratégias alternativas, como: opções de crescimento por meio de fusões e aquisições; expansão de investimentos de capital de risco; reestruturação de laboratórios e instalações corporativas de P, D & I em unidades de biotecnologia menores e mais facilmente gerenciáveis; colaborações, parcerias de pesquisa e terceirização de atividades para ampliar as áreas de competência e acessar candidatos a medicamentos em todas as fases do processo de P, D & I (SCHUHMACHER et al, 2016. BALCONI; LORENZI, 2017; MALERBA; ORSENIGO, 2015). As alianças envolvendo grandes empresas farmacêuticas, empresas de biotecnologia e, especialmente, instituições acadêmicas e laboratórios públicos permitem que as firmas se beneficiem de incrementos de flexibilidade e acessem peças de conhecimento científico-tecnológico financiadas e fomentadas com recursos públicos (MAZZUCATO. ROY, 2018).

As atividades farmacêuticas se configuram em torno de um número crescente de empresas de biotecnologia muito especializadas, com capacidades internas limitadas, que dependem constantemente do financiamento provido por fontes públicas e por grandes empresas biofarmacêuticas globais e dos serviços especializados de Organizações de Pesquisa Contratadas (CROs) e Organizações de Fabricação Contratada (CMOs). A presença de empresas portadoras de capacidades muito especializadas tende a facilitar as condições de entrada e a heterogeneidade da estrutura industrial (BALCONI. LORENZI, 2017). A cadeia de P, D & I apresenta uma tendência crescente de especialização tecnológica e desintegração vertical, já que é progressivamente mais vantajoso terceirizar tarefas tecnológicas específicas para parceiros intensivos em conhecimento altamente especializado. Concomitantemente, o crescimento de operações de fusões e aquisições de grandes corporações farmacêuticas que se beneficiam de economias de escala e escopo e que são capazes de atender aos crescentes requisitos de capital necessários para o financiamento dos projetos de P, D & I de novas drogas indica uma tendência contraditória no sentido de uma maior concentração industrial (BALCONI. LORENZI, 2017; SCHUHMACHER et al., 2016; MALERBA. ORSENIGO, 2015).

Observa-se o surgimento de uma nova forma organizacional nas atividades farmacêuticas, pautado pela emergência de uma densa rede de colaborações e alianças estratégicas entre agentes heterogêneos, resultando na transferência virtual do *locus* de inovação da firma individual para a rede de colaborações através de um processo de divisão do trabalho inovador (ARORA. GAMBARDELLA, 1995; GRAVAGLIA et al., 2006; ORSENIGO et al., 2001; MALERBA. ORSENIGO, 2015).

2. A caracterização das redes de inovação farmacêutica

Em atividades nas quais o progresso científico-tecnológico é acelerado e o conhecimento encontra-se dispersamente distribuído, as firmas individuais dificilmente dispõem de todas as competências necessárias para um posicionamento à frente na fronteira nas múltiplas áreas de conhecimento cujas peças precisam ser integradas para geração de inovações (ORSENIGO et al., 2001). No caso da farmacêutica, além da elevada multidisciplinariedade e mutabilidade características da base de conhecimento, as elevadas

exigências de ativos complementares e recursos financeiros para a condução de processos de P, D & I altamente incertos e onerosos, favorecem o surgimento de vínculos próximos entre empresas de biotecnologia, universidades, laboratórios públicos e grandes empresas farmacêuticas estabelecidas em colaborações que são mutuamente benéficas para as partes envolvidas e que resultam em processos de aprendizado cumulativos e coletivos derivados do ato de interagir – *learning by interacting* – (POWELL. GRODAL, 2005; MALERBA, 1992). As colaborações assumem múltiplas formas, como consórcios de pesquisa, formação de *joint ventures*, alianças estratégicas e relações de subcontratação. Mesmo quando as alianças se tornam estáveis por longos períodos, não necessariamente resultam em processos de integração vertical, originando a formação de redes complexas de empresas e instituições bastante heterogêneas (POWELL. GRODAL, 2005).

Arora e Gambardella (1995) propõem um esquema baseado em interações sistemáticas para a geração, difusão e uso de conhecimentos, tecnologias para desenvolvimento e comercialização de novos produtos farmacêuticos, envolvendo universidades, empresas de biotecnologia e grandes empresas farmacêuticas. Dentro da rede de colaborações observam-se diferentes estratégias de acesso a ativos tangíveis e intangíveis necessários para a geração de inovação. Destacam-se quatro padrões de comportamento – mutuamente complementares e não excludentes – disponíveis para as grandes empresas farmacêuticas: (i) acordos de pesquisa e desenvolvimento com empresas de biotecnologia; (ii) Acordos de pesquisa conjunta com universidades; (iii) Aquisição de ações de empresas de biotecnologia para monitoramento e acesso prioritário a novas tecnologias; (iv) Fusões e aquisições² de empresas de biotecnologia, internalizando as atividades de P, D & I via integração vertical (ARORA. GAMBARDELLA, 1995). A decisão entre as estratégias alternativas de interação estaria supostamente relacionada a um *trade off* entre os custos de transação envolvidos em cada alternativa e a capacidade de absorção requerida para selecionar, transferir, absorver, processar e utilizar a informação tecnológica. O conhecimento específico envolvido na transação é determinante para o efetivo aproveitamento das conexões com fontes externas (ARORA. GAMBARDELLA, 1995; ARAGÃO, 2011; TEECE, 2010).

Identifica-se uma polarização na literatura sobre a evolução estrutural das atividades farmacêuticas no mundo. Por um lado, alguns autores apontam para a sustentação no longo prazo dos padrões de divisão e especialização do trabalho inovador como uma dinâmica sustentável através da perpetuação das redes de colaboração em um regime de inovação baseado em ciência (MCKELVEY. ORSENIGO, 2001; ARAGÃO, 2011; BIANCHI, 2013). Por outro lado, a intensificação dos processos de fusões e aquisições em todos os níveis estruturais, promove níveis crescentes de concentração, integração e globalização das atividades farmacêuticas (SAVIOTTI et al., 2005; SAVIOTTI. CATHERINE, 2008; SCHWEIZER. KNYPHAUSEN-AUFSESS, 2008). Os padrões de especialização e divisão do trabalho inovador coevoluam no tempo e é difícil especificar qualquer tendência clara de longo prazo no sentido da internalização e integração vertical do conjunto de atividades envolvidas nos processos de P, D & I farmacêutica (ARORA. GAMBARELLA, 1995; ARAGÃO, 2011).

Em termos gerais, organizações com redes sociais mais amplas e heterogêneas são expostas a mais experiência, a competências diversificadas e à um número maior de oportunidades. A heterogeneidade do portfólio de parceiros colaboradores proporciona vantagens relacionadas à difusão de informação, status, compartilhamento de recursos, acesso a ativos especializados e aprendizado, garantindo acesso a bases mais amplas de conhecimento (POWELL. GRODAL, 2005). A intensidade interna de P, D & I e a sofisticação tecnológica estão positivamente correlacionados com o número e com a intensidade das alianças estratégicas estabelecidas por uma empresa (POWELL. GRODAL, 2005). Fluxos de informação só são de fato estabelecidos quando existem canais de comunicação através dos quais a mensagem pode ser transmitida e códigos comuns capazes de traduzir o conteúdo a ser transmitido (LUNDEVALL, 1988).

² Schweizer e Knyphausen-Aufsess (2008) destacam que o fato das operações de fusão e aquisição serem consideradas um tipo de colaboração entre firmas, evidencia as peculiaridades envolvidas na estrutura de redes sociais de inovação em atividades farmacêuticas. Ao longo dos anos 2000, observou-se uma intensificação da frequência de aquisição (parcial ou total) de empresas dedicadas à biotecnologia por grandes empresas farmacêuticas (ARAGÃO, 2011; ARORA. GAMBARDELLA, 1995).

As firmas que acessam fontes externas de conhecimento não devem ser consideradas receptoras passivas de conhecimentos e tecnologia. A transação de conhecimento tecnológico requer um volume expressivo de conhecimento prévio e capacidades tecnológicas. Para que os transbordamentos de conhecimentos sejam efetivos é necessário que as firmas acumulem capacitações internas em P, D & I (ARORA, GAMBARDILLA, 1995; POWELL, GRODAL, 2005; COHEN, LEVINTHAL, 1989; TEECE, 2010).

As atividades farmacêuticas baseadas em rotas químicas e biotecnológicas no Brasil se inserem no contexto amplo do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS) na forma de um subsistema específico povoado por diferentes conjuntos de empresas e instituições interconectadas, destacando-se neste trabalho os seguintes componentes: i) empresas de biotecnologia e biociências operando em nichos específicos da cadeia de P,D&I e produção de fármacos, medicamentos e imunobiológicos; ii) laboratórios públicos de pesquisa e produção de fármacos e imunobiológicos, (iii) empresas farmacêuticas transnacionais instaladas no país, (iv) empresas farmacêuticas brasileiras e joint ventures farmacêuticas criadas para explorar oportunidades no campo de medicamentos biológicos; e (v) universidades e centros de pesquisa que não compõem a base produtiva do subsistema de atividades farmacêuticas do CEIS mas desempenham papel crítico na geração, apropriação, uso e difusão de conhecimentos sensíveis para as atividades farmacêuticas tendo em vista seu caráter fortemente baseado em ciência (ALVES, 2022).

A evolução da rede de colaboração em atividades farmacêuticas apresenta um desenvolvimento incipiente no período 1970-2000, marcado pela articulação de empresas privadas – em sua maioria as empresas transnacionais instaladas no Brasil desde a década de 1950 – e, em grau bastante limitado, a atuação do Estado brasileiro através do Ministério da Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e do Instituto Butantan. Apenas a partir da implementação no Brasil da lei dos genéricos (Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999), pode-se observar de fato a emergência e a consolidação no país de uma rede de colaborações estruturadas no país em concomitância com o processo de fortalecimento das empresas farmacêuticas nacionais. A década de 2010 – marcada pela atuação estruturante das políticas de PDPs e pela consolidação das capacitações nacionais em atividades farmacêuticas por rota química que viabilizaram os esforços para incorporação da rota biotecnológica – foi acompanhada por uma estruturação mais densa e mais complexa da rede de colaboração no país (ALVES, 2022)

3. Objetivos, hipóteses e questões norteadoras

O artigo analisa a conformação estrutural das redes de colaboração entre empresas e instituições que amparam os processos de pesquisa, desenvolvimento, inovação e produção de fármacos, medicamentos e imunobiológicos produzidos por rotas químicas e biotecnológicas no Brasil. O objetivo do estudo é responder às questões norteadoras da pesquisa: Como as empresas e laboratórios inseridos em atividades farmacêuticas por rotas químicas e biotecnológicas no Brasil interagem em nível nacional e em nível global? Com quais empresas e instituições estes agentes produtivos e inovativos interagem? Qual o objetivo final da interação? Existem diferenças nos padrões de interação nacional e internacional? O estudo busca avaliar a validade de três hipóteses principais:

Hipótese 1: baixa frequência de interação envolvendo empresas e instituições de ciência e tecnologia brasileiras;

Hipótese 2: frequência elevada de interações envolvendo produtores estrangeiros e empresas transnacionais instaladas no Brasil;

Hipótese 3: padrões diferentes de interação entre empresas e instituições brasileiras em nível nacional e internacional para a realização de etapas específicas que compõem as atividades de PD&I e produção farmacêutica.

O artigo fornece uma primeira aproximação da configuração estrutural da rede de colaborações que ampara a P, D & I farmacêutica no Brasil, permitindo a identificação de padrões de interação em âmbito nacional e internacional. O estudo também identifica a posição de centralidade de empresas e instituições que estão, potencialmente, mais propensas a adensar o tecido industrial e as interfaces com a estrutura de ciência e tecnologia que amparam a P, D & I farmacêutica no Brasil.

O estudo encontra-se estruturado em oito seções principais. Nas duas primeiras seções são apresentadas uma introdução teórica e uma caracterização das redes de inovação farmacêutica. Na terceira seção são apresentados os objetivos, as hipóteses e as questões norteadoras da pesquisa. Na quarta seção é apresentada a metodologia na qual se baseiam as análises empíricas apresentadas neste estudo. Nas seções subsequentes são apresentados os principais resultados encontrados em termos das características gerais dos acordos de colaboração, da conformação das redes nacionais de colaboração em atividades farmacêuticas e das redes internacionais de colaboração em atividades farmacêuticas. Na oitava seção são apresentadas as considerações finais do artigo, seguidas das referências bibliográfica utilizadas.

4. Metodologia

As análises apresentadas neste artigo foram realizadas a partir da utilização de dados referentes a acordos de colaboração em ciências da vida publicizados pela base Cortellis Deals Intelligence da Clarivate Analytics. A base de dados disponibiliza informações sobre 99.923 acordos de colaboração estabelecidos por 1426 empresas e instituições dedicadas às ciências da vida em todo o mundo. A base possui atualização contínua. Os dados foram coletados e atualizados em 11 de novembro de 2019, 15 de outubro de 2020 e 13 de julho de 2021. A triagem dos dados seguiu dois critérios: (i) empresa principal localizada no Brasil (principal company $HQ = BR$); (ii) empresa parceira localizada no Brasil (partner company $HQ = BR$).

Optou-se pela análise individual das 398 observações identificadas, tendo em vista incompletudes da base de dados. Optou-se pela variável “Tipo de Acordo” como mote principal de análise dos dados. Os 16 tipos de acordos disponíveis na base de dados foram catalogados em quatro categorias apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 Classificação por tipo de acordo de colaboração

Classificação Geral - Tipo de acordo	Tipo de acordo
<i>Joint Ventures</i>	Empresas - <i>Joint Venture</i>
Fusões e aquisições no todo ou em parte e desinvestimento de Ativos	Empresas - F&A (no todo ou em parte)
	Drogas e medicamentos - Desinvestimento de Ativos
	Tecnologia - Desinvestimento de Ativos
Licenças de comercialização, fornecimento e desenvolvimento	Drogas e medicamentos - Licença de Comercialização
	Drogas e medicamentos - Serviços de Desenvolvimento
	Drogas e medicamentos - Licença de Desenvolvimento / Comercialização
	Drogas e medicamentos - Financiamento
	Drogas e medicamentos - Fabricação / Fornecimento
Estágios iniciais das cadeias de P, D & I	Drogas e medicamentos - Descoberta / Design
	Drogas e medicamentos - Pesquisa / Desenvolvimento Inicial
	Drogas e medicamentos - Seleção (Screening)/Avaliação
	Patentes - Direitos Exclusivos
	Patentes - Acordo de Litígio
	Tecnologia - Entrega (Delivery)/Formulação
	Tecnologia - Outra Proprietária

Fonte: Elaboração própria

A metodologia encontra-se amparada na análise descritiva dos dados e na análise de redes sociais – Teoria dos Grafos –. A opção metodológica se justifica por sua adequação ao arcabouço analítico-conceitual da inovação farmacêutica, em uma abordagem neo-schumpeteriana, considerando a importância dos relacionamentos estruturados para acesso a fontes externas de conhecimento e ativos complementares para o sucesso dos esforços de inovação no âmbito das firmas.

Um grafo é uma representação gráfica diagramática abstrata de uma estrutura interconectada composta por um conjunto de elementos chamados nós (vértices) que são interligados em pares por um ou mais tipos de interdependência (arestas, links ou conexões). O contexto social pode ser expresso em termos de padrões ou regularidades identificados nos relacionamentos entre os nós que compõem um determinado sistema (WASSERMAN, FAUST, 1994). Optou-se, neste estudo, pela conformação de redes construídas sobre nós que representam as empresas, laboratórios e instituições envolvidas em colaborações para acesso

às fontes externas de conhecimento e aos ativos complementares que amparam as diversas atividades que compõem as cadeias de P, D & I farmacêutica no Brasil.

O estudo da estrutura de uma rede requer uma série de métodos e conceitos analíticos que diferem da abordagem quantitativa estatística tradicional por adotarem uma abordagem de conceitos e processos relacionais, que pressupõem a importância dos relacionamentos e interdependências estabelecidas entre unidades autônomas como canais para a transferência ou fluxo de recursos, materiais ou imateriais. A estrutura da rede é composta pelos padrões estáveis de relacionamento entre os nós que a compõem. Ou seja, a presença de padrões e regularidades em uma rede configuram sua estrutura. As variáveis que buscam mensurar esses padrões podem ser denominadas de variáveis estruturais (WASSERMAN, FAUST, 1994).

A unidade de análise de grafos é o conjunto de nós e suas interdependências. O estudo dos grafos não está orientado à análise de uma empresa ou componente de forma individual, embora seja consistente com o estudo de ações individuais em contextos caracterizados por relacionamentos estruturados³. Busca-se compreender as propriedades “estruturais” do ambiente social, econômico e político; e suas influências sobre as características e associações das unidades componentes das redes. Dada uma amostra de nós ou agentes, a análise de redes permite analisar indicadores estatísticos calculados a partir dos atores e suas conexões dentro da amostra, bem como estudar processos de mudanças de padrões no tempo (WASSERMAN, FAUST, 1994; KOSORUKOFF, PASSMORE, 2011)

As relações entre os pares de agentes podem ser orientadas por alguma relação de causalidade ou direção pré-definida, – grafos direcionados – ou podem ser relações não-orientadas – grafos não direcionados – (KOSORUKOFF; PASSMORE, 2011). As redes direcionadas foram conformadas no sentido dos fluxos de tecnologias e conhecimentos desde o nó que representa a fonte (*source*) para o nó alvo (*target*). Por exemplo, se uma grande empresa farmacêutica adquire uma empresa de biotecnologia para acessar suas competências e capacitações tecnológicas, fluxo de conhecimentos tecnológicos e ativos parte da fonte da tecnologia que é a empresa de biotecnologia (*source*) em direção à empresa adquirente que é o alvo do fluxo tecnológico (*target*)⁴. Acordos de colaboração que poderiam ser considerados bidirecionados foram incluídos como relacionamentos não-direcionados pela dificuldade da triagem dessas operações.

Em sua definição mais simplificada, a centralidade de um nó em uma rede pode ser definida em termos da capacidade de estabelecer vínculos com os demais nós da rede. Define-se $C_D(n_i)$ como um indicador de centralidade individual em termos do grau de conexão do nó ($d(n_i)$). Um ator com grau elevado está em contato direto com muitos nós adjacentes e, portanto, tende a ser reconhecido pelos demais atores como um ponto focal de informação relacional que ocupa localização central na rede (WASSERMAN, FAUST, 1994).

$$C_D(n_i) = d(n_i) = x_{i+} = \sum_j x_{ij} = \sum_j x_{ji}$$

Uma limitação da utilização do grau como medida de centralidade é sua dependência do tamanho do grupo de atores (g), onde o maior número de contrapartes é ($g-1$). Propõe-se, portanto, a padronização do índice pela proporção de nós que são adjacentes a n_i , tal que $C'_D(n_i)$ é independente de g e pode ser comparado a outras redes (WASSERMAN, FAUST, 1994).

$$C'_D(n_i) = \frac{d(n_i)}{g-1}$$

A interação entre um par de nós adjacentes pode, ainda, depender dos demais nós da rede, especialmente dos nós localizados ao longo do caminho percorrido entre o par de nós. A distância geodésica é definida como a menor distância que une dois pontos na rede. Os nós localizados ao longo do caminho definido pela distância geodésica podem exercer algum tipo de controle ou influência relacional dos nós

³ Um uso comum da teoria é o emprego de indicadores estatísticos da rede como variáveis mensuráveis em nível individual como fatores explicativos dentro de contextos de interdependência. Variáveis de composição da rede são aquelas orientadas à mensurar os atributos de agentes individuais (WASSERMAN, FAUST, 1994).

⁴ Ou seja, se uma empresa A adquire uma empresa B, incorporando suas capacitações, o direcionamento do vínculo se estabelece da fonte dos ativos da empresa adquirida B em direção a empresa adquirente A. Nos relacionamentos que envolvem a participação direta de fontes de fomento, a mesma lógica é estabelecida da origem para a aplicação dos recursos.

adjacentes extremos. Portanto, os nós intermediários – com maior grau de intermediação entre pares de nós adjacentes – são capazes de exercer um maior controle ou influência sobre os caminhos da rede. A centralidade, neste caso, é mensurada em termos de influência relacional ou capacidade de intermediação, tal que nós centrais estão entre a distância geodésica de múltiplos pares de nós que compõem a estrutura do grafo (WASSERMAN, FAUST, 1994).

Uma propriedade comum em estruturas de rede é a formação de cliques que representam grupos de nós muito relacionados entre si. O coeficiente de aglomeração (*clustering*) mensura a tendência à formação de aglomerados devido à transitividade das relações estabelecidas na rede. Seja um nó i qualquer conectado a n_i outros nós através de n_i arestas, então se os nós adjacentes próximos do nó original i formassem uma aglomeração haveria um total de $n_i(n_i-1)/2$ arestas entre estes nós. O coeficiente de aglomeração individual pode ser calculado através da razão entre o número total de vínculos efetivamente estabelecidos por cada nó (E_i) pelo total de arestas associadas à ocorrência de aglomeração $n_i(n_i-1)/2$ (ALBERT AND BARABASI, 2002; BORGATTI ET AL., 2013).

$$C_i = \frac{2E_i}{n_i(n_i - 1)}$$

As redes podem apresentar um padrão de conformação pela concatenação de ligações aleatórias, mas tendem a ser organizadas em torno de agentes específicos ou intermediários-chave que ligam outros nós bem menos conectados à rede, atuando como pontes de interligação na estrutura de rede. As redes tendem, portanto, a serem organizadas em torno de "hubs" ou "conectores chave" constituídos por nós com um número anormalmente grande de interligações. Neste sentido, a maioria dos atores constituintes das redes possuem vinculações limitadas e se comunicam ou trocam recursos e conhecimentos por meio de um número limitado de "hubs" ou "conectores chave" altamente conectados (SCOTT, 2011).

Os hubs reduzem a cadeia de comando – promovendo a redução do comprimento médio do caminho – entre quaisquer dois nós na rede. Essencialmente, esses conectores chave coordenam as atividades em rede na ausência de uma hierarquia de controle central. Nesse sentido, a eliminação dos hubs causa grandes interrupções nos fluxos de ativos e conhecimentos na estrutura de rede social, mesmo quando esses hubs não são líderes institucionalmente reconhecidos (SCOTT, 2011).

Os indicadores de hierarquia e prestígio dos hubs podem ser dicotomizado em duas partes principais: uma parte resultante da quantidade de prestígio que um ator recebe na estrutura em rede – prestígio derivado – e uma segunda parte resultando do prestígio recebido de volta para um conector chave, através do fluxo de ativos e conhecimentos enviados ao um outro conector chave na mesma estrutura de rede social – prestígio refletido –. Identificam-se, desta forma, os nós que representam elos adjacentes a muitos atores periféricos (*hubs*) e as pontes que atuam como conectores entre um número limitado de atores centrais ou de prestígio (WASSERMAN, FAUST, 1994). O uso do termo ponte constitui, neste sentido, um sinônimo para um atalho ou corte de linha teórico no grafo cuja atuação em rede se reflete nos indicadores de prestígio e autoridade. Os *hubs* possuem grandes índices de prestígio refletido, enquanto as pontes apresentam elevados índices de prestígio derivado (WASSERMAN, FAUST, 1994).

5. Características gerais dos acordos de colaboração

Os 398 acordos nacionais e internacionais identificados encontram-se sistematizados na Tabela 1, conforme a classificação em 16 categorias de relacionamento fornecidas pela base de dados Cortellis Deals Intelligence.

Os estágios iniciais dos processos de pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas e medicamentos, bastante intensivos em processos de aprendizado e inovação tecnológica, correspondem a 16% da amostra total (64 operações). Estas interações envolvem atividades iniciais de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos (52), descoberta e desenho de novas moléculas e suas aplicações (6), busca – *screening* – e avaliação de novas drogas e medicamentos (1), além da entrega e formulação de novas tecnologias (5). Apesar do volume limitado de operações, as colaborações contidas nesta amostra amparam o núcleo dinâmico da inovação farmacêutica no Brasil.

As interações mais frequentes da amostra envolveram acordos de fabricação e fornecimento de drogas e medicamentos (19%) e licenças de comercialização⁵ (13%). Essas formas de interação ocorrem em estágios mais avançados das cadeias de P, D & I e produção farmacêutica e em estágios que tendem a ser menos intensivos em inovações disruptivas. Contudo, os acordos que envolvem licenças de desenvolvimento e comercialização, inclusive licenças de desenvolvimento de serviços tecnológicos, também ocorrem com frequência relevante (51), constituindo aproximadamente 13% da amostra.

Por um lado, as licenças de comercialização, desenvolvimento e produção incorporam acordos associados a encomendas tecnológicas, a processos de transferência de tecnologia e à estratégia de nacionalização da produção de fármacos e imunobiológicos. Esses acordos constituem uma importante alternativa de difusão tecnológica e de construção nacional de capacidades produtivas e inovativas. No Brasil, esses acordos estiveram principalmente relacionados aos nichos de medicamentos genéricos, biossimilares e imunobiológicos.

Por outro lado, as licenças também comportam acordos de distribuição e comercialização local de drogas e medicamentos com baixa ou nenhuma intensidade em termos de esforços tecnológicos realizados no país. Estes acordos representam uma alternativa de acesso ao mercado brasileiro por empresas transnacionais e uma fonte não desprezível de receita às empresas brasileiras envolvidas nos acordos.

De forma geral, o conhecimento tácito envolvido nas etapas de produção constitui fonte relevante de inovações incrementais de produto e processo. As etapas de marketing e distribuição também podem envolver algum grau de inovação organizacional, além da retroalimentação de informações provenientes da interação com fornecedores e clientes.

Observam-se, ainda, 73 acordos (18% da amostra) relacionados aos diversos tipos de operações patrimoniais relacionados às estratégias das empresas em termos de formação de consórcios, fusões e aquisições (F&A) e desinvestimento de ativos. Essas operações patrimoniais estão diretamente associadas às estratégias empresariais de P, D & I, produção e distribuição em atividades farmacêuticas. A Tabela 1 incorpora a distribuição amostral por tipos de acordos e as dimensões nacionais e internacionais desses acordos.

Tabela 1 – Colaborações nacionais e internacionais por tipos de acordo

Tipo de Acordo	Total		Colaborações nacionais			Colaborações internacionais		
	N	%	N.	%	BR/Total	N.	%	EX/Total
Empresas - <i>Joint Venture</i>	19	5%	11	17%	58%	8	2%	42%
Empresas - F&A (no todo ou em parte)	48	12%	11	17%	23%	37	11%	77%
Drogas e medicamentos - Desinvestimento de Ativos	5	1%	2	3%	40%	3	1%	60%
Drogas e medicamentos - Licença de Comercialização	53	13%	0	0%	0%	53	16%	100%
Drogas e medicamentos - Serviços de Desenvolvimento	6	2%	0	0%	0%	6	2%	100%
Drogas e medicamentos - Licença de Desenvolvimento / Comercialização	45	11%	6	10%	13%	39	12%	87%
Drogas e medicamentos - Descoberta / Design	6	2%	2	3%	33%	4	1%	67%
Drogas e medicamentos - Pesquisa / Desenvolvimento Inicial	52	13%	14	22%	27%	38	11%	73%
Drogas e medicamentos – Financiamento	14	4%	4	6%	29%	10	3%	71%
Drogas e medicamentos - Fabricação / Fornecimento	77	19%	8	13%	10%	69	21%	90%
Drogas e medicamentos – Seleção (Screening)/Avaliação	1	0%	0	0%	0%	1	0%	100%
Patentes - Direitos Exclusivos	3	1%	2	3%	67%	1	0%	33%
Patentes - Acordo de Litígio	1	0%	0	0%	0%	1	0%	100%
Tecnologia - Desinvestimento de Ativos	1	0%	0	0%	0%	1	0%	100%
Tecnologia – Entrega (Delivery)/Formulação	5	1%	0	0%	0%	5	2%	100%
Tecnologia - Outra Proprietária	62	16%	3	5%	5%	59	18%	95%
Total	398	100%	63	100%	16%	335	100%	84%

Fonte: elaboração própria a partir de dados extraídos da base *Cortellis Deals Intelligence* (2021)

⁵ Sem vinculação direta com etapas de desenvolvimento.

6. Redes nacionais de colaboração em atividades farmacêuticas

Nesta seção são apresentados os resultados envolvendo a análise dos 63 acordos da amostra total de 398 interações identificadas na base de dados que envolvem empresas e instituições brasileiras atuando como “empresa principal” e “empresa parceira” na base de dados *Cortellis Deals Intelligence* (2021).

A primeira observação que deve ser feita é que a amostra de relacionamentos nacionais dentro do subsistema de atividades farmacêuticas do Complexo Econômico Industrial da Saúde no Brasil corresponde apenas 15,8% do total de acordos identificados. Em primeiro lugar, esse indicador representa uma possibilidade – que não deve ser descartada – de subidentificação dos dados em função de algum viés de seleção na coleta dos dados da *Cortellis Deals Intelligence* (2021) pela empresa internacional Clarivate Analytics. Em segundo lugar, o indicador corrobora a hipótese de viés para fora ou de estrangeirização das relações estabelecidas pelas empresas e laboratórios brasileiros que atuam em atividades farmacêuticas por rotas química e biotecnológica no Brasil.

Neste sentido, os dados coletados reforçam a hipótese de incompletude e baixo adensamento das redes de inovação em âmbito nacional, comprometendo o desempenho inovador e a inserção competitiva das empresas e laboratórios brasileiros e, principalmente, dificultando as condições de retenção das capacitações científico-tecnológicas no Brasil frente à concorrência internacional e aos processos de acirramento das operações de fusões e aquisições em âmbito global.

Os dados ganham eloquência quando analisados considerando-se os tipos de acordos estabelecidos estritamente nos limites do contexto brasileiro. Fica, neste caso, evidente a relevância das operações relacionadas à formação de *joint ventures* e operações de Fusões e Aquisições (F&A), como forma de reorganização estrutural e estratégia de inovação das empresas brasileiras.

No primeiro caso, as operações de *joint ventures* representaram um esforço conjuntural no âmbito da política de PDPs das empresas farmacêuticas brasileiras em busca por inserção e por ampliação de sua participação no segmento de medicamentos biossimilares. Nas operações de F&A é possível observar as estratégias de reconfiguração das capacitações dinâmicas de algumas firmas no sentido de integrar ou desintegrar atividades características em determinados nichos de atividade.

Um exemplo é o caso da integração vertical da Aché através da aquisição da Melcon, da Nortis Farmacêutica e da Tiaraju Farmacêutica na busca por ampliar sua participação nos nichos de medicamentos hormonais, antibióticos e fitoterápicos, respectivamente. Outros exemplos são: a integração vertical do segmento de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) pela Blanver, através da incorporação da CYG Biotec; e a integração da Hypermarcas através da aquisição da Mantecorp e da Neo Química, especializadas nos nichos de produtos dermatológicos, suplementos e medicamentos genéricos.

Outra dimensão importante da análise dos acordos estabelecidos em âmbito nacional concerne a importância relativa das etapas de pesquisa e desenvolvimento inicial (22% do total da amostra doméstica) que indica a importância desses relacionamentos para a viabilização de inovações em âmbito nacional no segmento de fármacos, medicamentos e imunobiológicos. Este indicador é corroborado quando consideramos os indicadores que comparam percentualmente a amostra nacional com relação a amostra total de acordos, consolidadas na Tabela 1.

Os acordos envolvendo direitos exclusivos de patentes (67% da amostra total), atividades de descoberta e desenho de novas drogas e medicamentos (33% da amostra total), financiamento de atividades de P, D & I de novos medicamentos (29% da amostra total) e atividades de pesquisa e desenvolvimento inicial de novas drogas e medicamentos (27% da amostra total) indicam a relevância relativa dos acordos nacionais nas atividades mais intensivas em aprendizado, acúmulo de capacitações e inovações em âmbito nacional.

Por outro lado, as licenças de comercialização quando verificadas em âmbito doméstico envolveram necessariamente algum tipo de atividade de desenvolvimento local. Neste sentido, os dados tendem a corroborar a hipótese de necessidade de adensamento das redes de inovação nacionais para o fortalecimento dos estágios iniciais de pesquisa e desenvolvimento e de atividades intensivas em conhecimento pelo subsistema de atividades farmacêuticas por rotas química e biotecnológicas do CEIS no Brasil.

Não é possível identificar um padrão estável de evolução dos acordos nacionais no tempo. Há um forte aumento das operações no ano de 2012 em decorrência do elevado número de operações de formação

das *joint ventures* Orygen e Bionovis, como parte de uma estratégia conjuntural das empresas farmacêuticas brasileiras na busca por inserção no segmento de medicamentos biossimilares, em resposta aos estímulos de políticas públicas implementados através das PDPs. Esse mesmo estímulo das PDPs ajuda a explicar a elevação média no volume de operações a partir de 2010. Em 2016, há uma intensificação das operações de F&A e da reconfiguração das capacitações dinâmicas das empresas brasileiras. O ano de 2020 é marcado pela emergência da pandemia de covid-19 e por um grau de diversificação mais elevado da pauta de acordos para este ano específico, em parte, como resposta à crise sanitária.

Observa-se, ainda, uma elevada frequência de acordos entre empresas farmacêuticas brasileiras que é explicada, em grande parte, pelas operações relacionadas à formação de *joint ventures* e aos processos de fusões e aquisições entre essas empresas que compõem cerca de 34% da amostra de acordos estritamente nacionais. Em menor grau, destacam-se: os sete acordos entre Instituições Brasileiras de C&T; cinco acordo entre empresas farmacêuticas nacionais e Instituições brasileiras de C&T e outros cinco acordos entre as farmacêuticas nacionais e os Laboratórios Oficiais de Pesquisa e Produção de Fármacos e Imunobiológicos.

De forma geral, considerando a participação das empresas, laboratórios e instituições como “empresa principal” ou “empresa parceira”, observa-se uma prevalência das empresas farmacêuticas nacionais nos acordos nacionais. As empresas farmacêuticas brasileiras concentram 47% da amostra de acordos, seguidas pelas Instituições brasileiras de C&T (21%), pelos Laboratórios Oficiais de Pesquisa e Produção de Fármacos e Imunobiológicos (10%) e pelas empresas brasileiras de biotecnologia e biociências (8%). O governo brasileiro atua diretamente como parte contratante de 5% da amostra de acordos estritamente brasileiros. Os demais 10% da amostra envolve a atuação de outros componentes do CEIS no Brasil como hospitais, empresas transnacionais instaladas no país, empresas fornecedoras de máquinas e equipamentos médicos e empresas cujo grupo de atuação não pode ser identificado.

A Figura 1 apresenta a estrutura da rede de inovação farmacêutica conformada pelos acordos extraídos da Cortellis Deals Intelligence (2021) restritos aos limites nacionais, isto é, considerando-se apenas os relacionamentos entre empresas e instituições brasileiras ou sediadas no Brasil⁶. Cabe notar que a rede apresentada na Figura 1 é mista, isto é, composta por pares de nós conectados através de relacionamentos direcionados e não direcionados. O direcionamento das interações tem relevância limitada na rede apresentada na Figura 1 em decorrência das interações serem nacionais e, portanto, do fato dos ativos e capacitações permanecerem dentro do sistema nacional. Neste sentido, o direcionamento das redes ganha maior relevância quando se analisam interações do Brasil – suas empresas e instituições – com o resto do mundo conforme análise apresentada na próxima seção.

A Figura 1 representa uma primeira aproximação da configuração sistêmica das empresas, laboratórios e instituições brasileiras inseridas no subsistema de atividades farmacêuticas do CEIS no Brasil. A rede apresentada na Figura 1 é composta por 61 nós e 64 arestas⁷. Fica evidenciada na estrutura da rede a importância relativa de grandes empresas farmacêuticas nacionais como: Eurofarma, Cristália, Aché, Hypermarcas, além das *joint ventures* Bionovis e Orygen; das universidades: USP, UNICAMP, UFRJ e UFMG; dos Laboratórios: Biomanguinhos e Farmanguinhos da Fiocruz e do Instituto Butantan; além da fornecedora de IFAs Casa da Química e da atuação do Governo Federal como articulador da rede através da atuação do Ministério da Saúde. Os indicadores de rede dos principais nós supracitados são consolidados na Tabela 2.

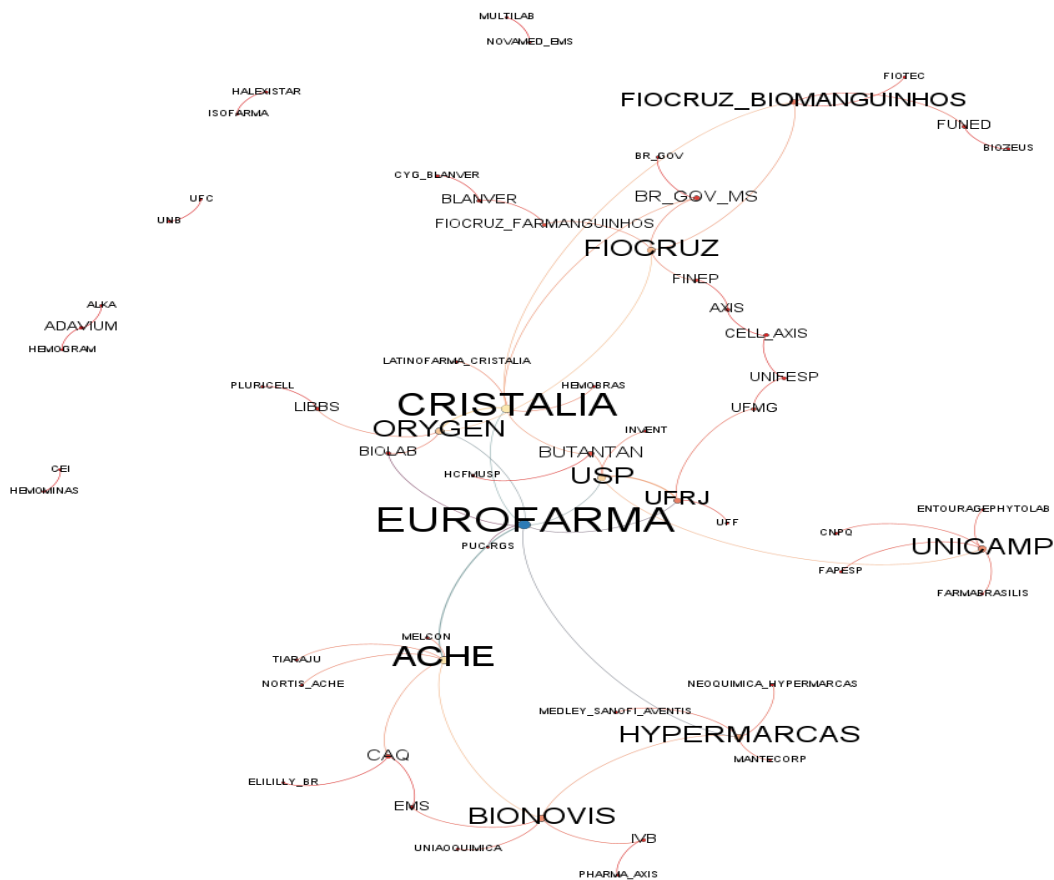
A identificação dos nós que desempenham maior importância estrutural na rede de relacionamentos brasileira tem implicações para a formulação de políticas públicas. Tendo em consideração a importância relativa dos relacionamentos intensivos em conhecimento e inovação, os principais nós identificados representam empresas e instituições mais capacitadas a produzirem estímulos na direção do adensamento da rede nacional a partir da incorporação de novos nós e arestas, especialmente quando estimulados através

⁶ Apesar de serem identificadas algumas empresas transnacionais sediadas no Brasil, a base Cortellis Deals Intelligence (2021) tende a considerar a localização de empresas transnacionais com referência no país sede da matriz da empresa.

⁷ Arestas em duplicidade são desconsideradas pelo Software. Isto é, se dois nós estabelecem duas relações entre si, esta interligação é considerada uma única vez sem dupla contagem. Foram inseridas arestas para interligar os Laboratórios Biomanguinhos e Farmanguinhos à Fiocruz e o Ministério da Saúde ao governo brasileiro.

de políticas públicas sistêmicas. Os dados também revelam a importância da política de PDPs e da atuação do governo federal através das ações do Ministério da Saúde como articulador sistêmico do CEIS no Brasil.

Figura 1 – Rede de colaborações nacionais



Fonte: elaboração própria com base em Cortellis Deals Intelligence (2021).

Tabela 2 - Indicadores dos principais nós na estrutura da rede nacional

Nós	Grau	Grau ponderado	Centralidade de proximidade	Autoridade	Hub	Coef. de aglomeração
EUROFARMA	8	9	0,41	0,69	0,30	0,11
CRISTALIA	7	8	0,36	0,54	0,00	0,05
ACHE	6	7	0,33	0,00	0,24	0,00
FIOCRUZ	5	5	0,30	0,00	0,00	0,00
HYPERMARCAS	5	5	0,32	0,00	0,24	0,00
BIONOVIS	5	5	0,27	0,00	0,00	0,00
ORYGEN	5	6	0,36	0,00	0,63	0,20
UNICAMP	5	5	0,26	0,00	0,05	0,00
USP	5	6	0,34	0,11	0,31	0,10
UFRJ	4	5	0,33	0,11	0,31	0,17
BIOMANGUINHOS	4	4	0,30	0,00	0,00	0,00
BUTANTAN	3	3	0,30	0,00	0,26	0,00
BR_GOV_MS	3	3	0,29	0,00	0,00	0,00
CAQ	3	3	0,26	0,00	0,00	0,00
UFMG	2	2	0,26	0,11	0,00	0,00

Fonte: elaboração própria com base em Cortellis Deals Intelligence (2021).

7. Redes internacionais de colaboração em atividades farmacêuticas

Nesta seção são apresentados os resultados da análise das redes de colaboração estabelecidas por empresas e instituições brasileiras com empresas e instituições estrangeiras ou transnacionais. São analisadas as 335 colaborações estabelecidas entre o Brasil e outros países através de empresas e instituições envolvidas em atividades farmacêuticas por rotas química e biotecnológica, conforme dados previamente consolidados na Tabela 1.

Os 335 acordos internacionais representam cerca de 84,17% da amostra total de 398 acordos identificados na base de dados Cortellis Deals Intelligence (2021). Embora não se descarte um possível viés amostral na coleta de dados realizada pela Clarivate Analytics, os dados corroboram em grande medida a hipótese de “viés para fora” ou de estrangeirização das colaborações estabelecidas envolvendo, pelo menos, uma empresa ou instituição brasileira. A amostra de relacionamento do Brasil com o resto do mundo indica a importante participação das colaborações internacionais em praticamente todas as formas de acordos exceto na formação de *joint ventures* e na concessão de direitos exclusivos de patentes, únicas duas categorias majoritariamente dominadas por relacionamentos intrassistêmicos.

Na análise das *joint ventures*, apenas oito acordos envolveram parceiros internacionais. Ao contrário do perfil das operações nacionais, apenas 37,5% das operações envolveram a condução de algum esforço de P, D & I ao passo 63,5% estavam relacionadas às estratégias de distribuição e marketing de empresas transnacionais no Brasil⁸.

Um fenômeno similar é observado nas licenças de comercialização, produção e desenvolvimento, neste caso as licenças de comercialização que não envolvem esforços produtivos e inovativos locais são 100% dominadas por colaborações internacionais. As licenças de comercialização que envolvem atividades de desenvolvimento apresentam um percentual menor, mas ainda majoritário de 86,7% de acordo internacionais. O mesmo efeito se observa para as licenças de produção e fornecimento, que constituem uma amostra significativa de encomendas tecnológicas e transferências de tecnologia para o Brasil, compostas por 89,6% de acordos internacionais. Os serviços de desenvolvimento são integralmente contratados com empresas e instituições sediadas fora do país.

Nas atividades intensivas em P, D & I, observa-se uma participação um pouco menor embora ainda majoritária de 73,1% nos acordos internacionais de pesquisa e desenvolvimento inicial – indicando também a relevância relativa das interações nacionais nesses processos – e de 66,7% nos acordos de descoberta e desenho. Os acordos de licenciamento de patentes foram majoritariamente domésticos, apenas 33,3% desses acordos envolveram empresas e instituições estrangeiras. Apesar desses indícios, as etapas iniciais de seleção e avaliação de novas drogas e de entrega e formulação foram integralmente compostas por colaborações internacionais.

A importância dos acordos internacionais, mesmo em estágios críticos das atividades de P, D & I farmacêutica no Brasil, corrobora o viés para fora das colaborações e coloca o Brasil na posição de dependência e vulnerabilidade tecnológica no contexto internacional. Apesar dos avanços em termos de construções nacionais de capacitações e de redes domésticas de colaboração, a elevada dependência das colaborações internacionais e a baixa densidade das redes domésticas colocam o Brasil na posição de receptor de tecnologias, produtos e serviços tecnológicos provenientes de fontes internacionais.

No caso das 37 operações internacionais envolvendo F&A e desinvestimentos de ativos, 31 acordos (83,8% dos acordos internacionais e 64,6% dos acordos totais deste tipo) estavam diretamente relacionadas a atividades farmacêuticas. Dessas 31 operações, 35% (11 operações) foram relacionadas à aquisição de empresas de biotecnologia e biociências; 29% (9 operações) à internacionalização das empresas farmacêuticas brasileiras; 26% (8 operações) às estratégias de acesso por parte de empresas estrangeiras e transnacionais ao mercado brasileiro; além de 3 operações relacionadas às estratégias de reconfiguração das empresas brasileiras por meio da transação de ativos com empresas transnacionais.

Na Tabela 3 são consolidadas as estatísticas da rede direcionadas por países das 31 operações de F&A e desinvestimentos de ativos. Observa-se que o grau de saída ponderado do Brasil (21) supera seu

⁸ Duas das cinco *joint ventures* para comercialização de produtos no Brasil não envolviam atividades farmacêuticas, embora envolvessem outros segmentos do CEIS.

grau de entrada ponderado (11), o que indica que apesar das estratégias de internacionalização e reconfiguração das empresas brasileiras que construíram capacitações produtivas e tecnológicas principalmente a partir do marco da Lei dos Genéricos (Lei Nº 9.787/1999), os indicadores de rede ainda apontam para uma saída de ativos em termos de operações internacionais de F&A e desinvestimentos de ativos em âmbito global. Essa saída de ativos pode ser entendida, também, na forma de aquisição de empresas no país por empresas transnacionais para incorporar capacitações, para prevenir a emergência de competidores locais ou integrarem estratégias de investimento externo direto das empresas transnacionais para acessar o mercado brasileiro.

Os ativos brasileiros foram adquiridos principalmente por empresas dos Estados Unidos, França e Índia. O Brasil adquiriu ativos de um grupo de países sul-americanos como Chile, Uruguai e Argentina, além de Estados Unidos, França, Suíça, Sérvia e Israel. As origens e destinos dos fluxos de ativos corroboram, por um lado, a importância da vizinhança latino-americana e de economia para o processo de internacionalização e expansão das capacitações dinâmicas das empresas brasileiras e, por outro lado, são coerentes com a dispersão geográfica de importantes *players* globais em atividades farmacêuticas.

Tabela 3 – Acordos internacionais de F&A e desinvestimentos de ativos por países

País	grau de entrada ponderado	grau de saída ponderado	grau ponderado
Brasil	11	21	32
Estados Unidos	9	2	11
França	4	1	5
Índia	2	0	2
Chile	0	2	2
Dinamarca	1	0	1
Canadá	1	0	1
Bélgica	1	0	1
Colômbia	1	0	1
Mundo	1	0	1
Costa Rica	1	0	1
Uruguai	0	1	1
Suíça	0	1	1
Sérvia	0	1	1
Israel	0	1	1
Argentina	0	1	1
Japão	0	1	1

Fonte: elaboração própria com base em Cortellis *Deals Intelligence* (2021).

Considerando-se a nacionalidade das empresas envolvidas nos demais tipos de acordos, destaca-se nas *joint ventures* o envolvimento dos Estados Unidos, Índia, Alemanha e Canadá. Nas licenças de comercialização, produção e desenvolvimento destacam-se como parceiros as empresas dos EUA, Suíça, Coreia do Sul, Itália, Índia, China, Israel França e Reino Unido. Nos estágios iniciais de P, D & I de drogas e medicamentos destacam-se as colaborações com EUA, Suíça, Reino Unido, França, China e Canadá.

Em termos gerais, observa-se uma grande participação de empresas e instituições norte-americanas como parceiros em todos os tipos de acordos. Além dos Estados Unidos, observa-se a prevalência de países europeus e países em desenvolvimento do BRICS, com especial destaque para Índia e China. Apesar da identificação de alguns acordos com países latino-americanos, a frequência das interações com esses países é relativamente baixa.

Por um lado, a dispersão dos países reforça a inserção brasileira como receptora de tecnologias do resto do mundo. Por outro lado, apesar dos esforços de internacionalização das empresas farmacêuticas brasileiras, observam-se poucos indícios da atuação estratégica em termos geopolíticos das empresas e Laboratórios Oficiais em países vizinhos na América Latina e na América Central, ou até mesmo na África. A concentração da amostra de acordos envolvendo países na América no Norte e Europa pode estar, ainda, relacionada a algum possível viés amostral na coleta dos dados da Cortellis Deals Intelligence pela Clarivate Analytics.

Em termos da evolução dinâmica dos acordos internacionais, observa-se um aumento e uma diversificação da pauta de colaborações a partir do ano 2007, com destaque para o triênio 2012-2014 e para o biênio 2019-2020. O aumento da frequência e da variedade de acordos internacionais também está associada ao processo de fortalecimento da capacidade de absorção das empresas e laboratórios brasileiros iniciada a partir da introdução da lei de genéricos em 1999 (Lei Nº 9.787/1999) e estimulada pela política de PDPs na década de 2010. No triênio 2012-2014 é importante considerar os impactos diretos e indiretos da implementação das PDPs sobre as estratégias de colaboração e interação das pelas empresas e laboratórios brasileiros para acesso às fontes externas de conhecimento e ativos complementares. No biênio 2019-2020, especialmente no ano de 2020, é necessário também considerar o impacto da emergência da pandemia de covid-2019 sobre as colaborações internacionais para condução de atividades de P, D & I e fornecimento de novas drogas, medicamentos e vacinas para enfrentamento à pandemia de covid-19.

Quando analisadas por grupos de empresas envolvidas em colaborações internacionais, observa-se a prevalência das empresas farmacêuticas estrangeiras e/ou transnacionais (30%)⁹, das empresas farmacêuticas brasileiras atuando em colaboração com empresas e instituições de outros países (19%)¹⁰ e de empresas de biotecnologia e biociências estrangeiras (12%). Em menor grau, é possível destacar a atuação dos Laboratórios Oficiais (6%), as instituições brasileiras de C&T (5%) e a atuação do governo brasileiro (3%). Cabe ressaltar que todas as colaborações internacionais possuem pelo menos um parceiro brasileiro e um parceiro estrangeiro e/ou transnacional.

A dispersão das empresas não é, contudo, equitativa em todos os tipos de acordo. A participação das empresas farmacêuticas estrangeiras e transnacionais prevalece nas licenças de comercialização e nas licenças de produção e fornecimento, especialmente em parceria com empresas farmacêuticas brasileiras e em menor grau com o governo brasileiro em acordos para atendimento das demandas do SUS. Nos demais tipos de acordos a dispersão por grupos de empresas tende a ser mais dispersa e variada.

A rede conformada por relacionamentos envolvendo empresas e instituições estrangeiras ou transnacionais que colaboram com empresas, laboratórios e instituições brasileiras é apresentada na Figura 2. A rede é conformada por 416 nós e por 323 arestas. Na análise da estrutura da rede, é possível observar a atuação central da empresa farmacêutica brasileira Eurofarma nos acordos internacionais e, em menor grau, das empresas brasileiras EMS, Cristália, Biolab, Aché, Libbs, Orygen e Biosintética. A empresa brasileira de biotecnologia ReceptaBio também se destaca nas estatísticas da rede por suas colaborações com empresas e instituições estrangeiras.

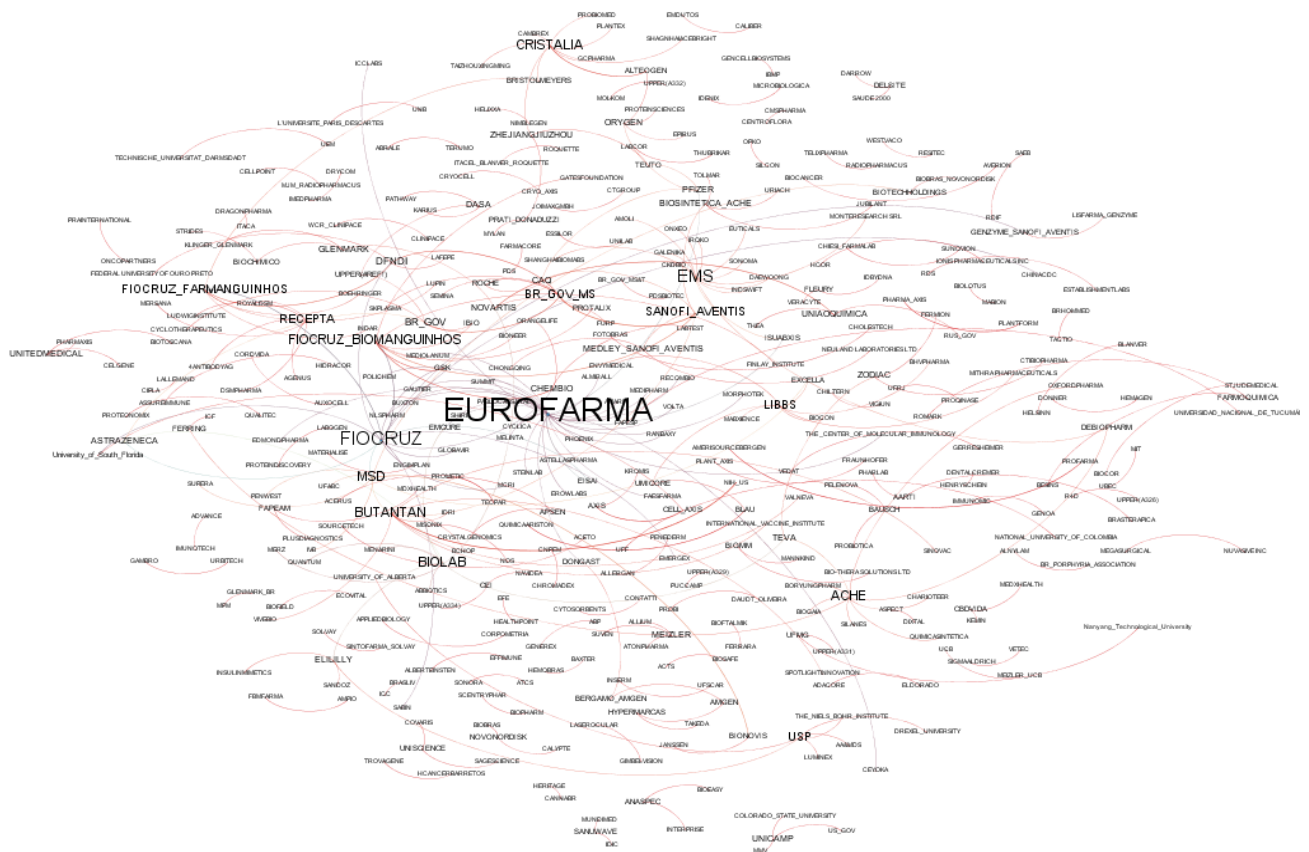
A análise corrobora a posição de centralidade do Instituto Butantan e dos Laboratórios Biomanguinhos e Farmanguinhos, integrados à estrutura da Fundação Oswaldo Cruz, não apenas pela centralidade na rede de colaborações internacionais, mas também pelo perfil das colaborações estabelecidas por estas instituições. O perfil das colaborações destes laboratórios é intensivo na transação de ativos intensivos em conhecimento e processos de capacitação e aprendizado local, com implicações importantes no sentido da construção de competências produtivas e inovativas nacionais. O perfil das colaborações e a centralidade dos referidos laboratórios também é importante em termos da capacidade dessas organizações estabelecerem vínculos em âmbito doméstico e, portanto, potencialmente atuarem no adensamento das redes de colaboração que amparam os processos de P, D & I farmacêutica por rota química e biotecnológica no Brasil. O governo brasileiro, através da atuação do Ministério da Saúde, ganha centralidade como importante coordenador e propulsor das colaborações no âmbito do subsistema de atividades farmacêuticas por rotas química e biotecnológica do CEIS no Brasil. Por fim, destaca-se a atuação das empresas farmacêuticas internacionais e/ou transnacionais¹¹ como MSD, Sanofi Aventis, Novartis, Chembio, Pfizer, Eli Lilly e Astrazeneca. A Universidade de São Paulo é a única universidade brasileira com destaque em termos de medidas de centralidade na rede de colaborações internacionais. As estatísticas dos principais nós da rede de colaborações internacionais somos consolidadas na Tabela 4.

⁹ Considerando empresas sediadas em outros países e empresas transnacionais sediadas no Brasil.

¹⁰ Considerando empresas farmacêuticas brasileiras, inclusive as que possuem subsidiárias instaladas em outros países.

¹¹ Conforme já mencionado, a base Cortellis Deals Intelligence frequentemente localiza a empresa de acordo com o país da matriz da empresa, sediando portanto empresas transnacionais em outros países mesmo quando essas empresas possuem subsidiárias no Brasil. Há menção a empresas transnacionais sediadas no Brasil, mas a frequência dessas observações é limitada na base de dados.

Figura 2 – Rede de colaborações internacionais



Fonte: elaboração própria com base em Cortellis Deals Intelligence (2021).

Tabela 4 – Indicadores dos principais nós na estrutura de rede internacional

Nós	grau	grau ponderado	centralidade de proximidade	autoridade	Hub	coef. Aglomeração
EUROFARMA	31	31	0,28	1,00	0,00	0,00
FIOCRUZ	15	17	0,30	0,00	0,00	0,03
EMS	13	13	0,20	0,06	0,00	0,00
FIOCRUZ BIOMANGUINHOS	9	13	0,25	0,00	0,00	0,06
BUTANTAN	10	12	0,22	0,00	0,00	0,00
BR GOV MS	7	11	0,22	0,00	0,00	0,00
MSD	9	10	0,25	0,00	0,00	0,00
CRISTALIA	9	10	0,18	0,00	0,00	0,00
BIOLAB	9	9	0,26	0,00	0,00	0,00
ACHE	9	9	0,19	0,00	0,00	0,00
SANOFI AVENTIS	6	9	0,23	0,00	0,00	0,00
FIOCRUZ FARMANGUINHOS	6	8	0,24	0,00	0,00	0,07
LIBBS	7	7	0,17	0,00	0,00	0,00
DFNDI	5	7	0,24	0,00	0,00	0,10
USP	6	6	0,18	0,00	0,00	0,00
RECEPTA	6	6	1,00	0,00	0,00	0,00
BR GOV	5	6	0,22	0,00	0,00	0,00
NOVARTIS	4	5	0,21	0,00	0,00	0,00
CHEMBIO	4	5	0,23	0,00	0,00	0,17
PFIZER	4	4	0,24	0,00	0,19	0,00
ELILILLY	4	4	0,21	0,00	0,00	0,00
ORYGEN	4	4	0,20	0,04	0,00	0,00
BIOSINTETICA ACHE	4	4	0,19	0,00	0,00	0,00
ASTRAZENECA	3	3	0,26	0,00	0,00	0,00

Fonte: elaboração própria com base em Cortellis Deals Intelligence (2021).

8. Considerações Finais

O estudo apresentado neste artigo revela elementos chave das estratégias produtivas e inovativas das empresas e laboratórios brasileiros e da estrutura em redes de colaboração sistêmicas que amparam as atividades de P, D & I e produção farmacêutica no Brasil. Neste sentido, o estudo fornece uma aproximação da configuração de organização estrutural em rede das colaborações para acesso às fontes externas de conhecimento e a ativos complementares que amparam as atividades de P,D&I e produção farmacêutica no Brasil.

Observa-se, no Brasil, a conformação dinâmica de uma rede estruturada de relacionamentos fortemente marcada pela temporalidade de implementação no Brasil da Lei dos Genéricos (Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999), que favoreceu a construção de capacitações pela indústria nacional e a participação das empresas farmacêuticas brasileiras no mercado nacional. Destaca-se, neste último período, os impactos da política de Parcerias para Desenvolvimento Produtivo (PDPs) no sentido de um aumento da densidade da rede de colaborações, da construção de capacitações produtivas e tecnológicas pelas empresas brasileiras e do fortalecimento dos Laboratórios Oficiais de Pesquisa e Produção de Fármacos e Imunobiológicos, especialmente no que tange os esforços para a incorporação da rota biotecnológica no país.

A análise das colaborações nacionais revelou a posição de centralidade estrutural de um grupo de empresas farmacêuticas nacionais – Eurofarma, Cristália, Aché, Hypermarchas, Bionovis e Orygen – de determinados Laboratórios Oficiais – Instituto Butantan e dos Laboratórios Farmanguinhos e Biomanguinhos integrados à Fundação Oswaldo Cruz – e de instituições brasileiras de C&T – USP, UNICAMP, UFRJ e UFMG – no estabelecimento dos relacionamentos no contexto nacional.

As colaborações nacionais correspondem a apenas 15,8% do total de acordos identificados. Os dados coletados reforçam a hipótese de incompletude e baixo adensamento das redes de inovação em âmbito nacional, comprometendo o desempenho inovador e a inserção competitiva das empresas e laboratórios brasileiros e, principalmente, dificultando as condições de retenção das capacitações científico-tecnológicas no Brasil frente à concorrência internacional e aos processos de acirramento das operações de fusões e aquisições em âmbito global.

No contexto nacional, destacam-se: as operações patrimoniais relacionadas à formação de *joint ventures* e operações de Fusões e Aquisições (F&A), além de acordos envolvendo direitos exclusivos de patentes, atividades de descoberta e desenho de novas drogas e medicamentos, financiamento de atividades de P, D & I de novos medicamentos e atividades de pesquisa e desenvolvimento inicial de novas drogas e medicamentos. As licenças de comercialização quando verificadas em âmbito doméstico envolveram necessariamente algum tipo de atividade de desenvolvimento local. Os resultados reforçam a importância do adensamento das redes de colaboração nacionais, especialmente, em atividades mais intensivas em aprendizado, como condicionantes do sucesso dos esforços produtivos e inovativos das empresas brasileiras.

Em termos de relações estabelecidas por empresas e laboratórios brasileiros e parceiros internacionais e transnacionais, os indicadores apontam para uma inserção do Brasil através de suas empresas e laboratórios como um receptor de tecnologias, bens e serviços em relação ao resto do mundo. Apesar do volume de operações internacionais envolvendo licenças de comercialização com baixa intensidade produtiva e inovativa local ser elevado, a frequência das colaborações internacionais em todos os tipos de acordo corrobora a hipótese de viés para fora das colaborações e de um elevado grau de dependência e de vulnerabilidade do acesso a fontes externas de conhecimento e ativos complementares fora dos limites geográficos brasileiros.

Em termos de operações patrimoniais de F&A e desinvestimento de ativos, a análise do fluxo de ativos no contexto internacional indica uma perda de capacitações nacionais no sentido da aquisição de empresas e ativos brasileiros por parceiros estrangeiros. Os ativos de empresas brasileiras foram adquiridos, principalmente, por empresas norte-americanas, francesas e indianas. A aquisição de ativos por empresas brasileiras envolveu empresas de uma gama maior de países da América Latina, além dos Estados Unidos, França, Suíça, e Israel.

Especialmente no caso de empresas baseadas em conhecimento, que são historicamente apoiadas por políticas públicas e fontes públicas de fomento e financiamento, o potencial impacto negativo das operações F&A sobre as capacidades produtivas e inovativas sugere um debate sobre o compartilhamento dos riscos – através da utilização de fontes públicas dos recursos – e o compartilhamento social dos retornos da inovação – por exemplo, na forma de novos medicamentos a preços acessíveis para o SUS – que, em muitos casos, não está garantido. Embora as F&A também envolvam o monitoramento e a exploração de novas oportunidades por empresas brasileiras no Brasil e no exterior, os indícios apresentados indicam que as empresas brasileiras ainda atuam como receptoras de tecnologias e tendem a ser adquiridas em casos de inovações disruptivas para o mercado mundial.

A baixa densidade relativa da rede de colaboração nacional frente à importância relativa das colaborações internacionais que amparam os processos de P, D & I e produção farmacêutica por rotas química e biotecnológica no Brasil sinaliza os desafios enfrentados, em um contexto de desenvolvimento tardio, para o sucesso dos esforços produtivos, inovativos e de emparelhamento na inserção global das empresas e instituições brasileiras envolvidas em atividades farmacêuticas.

Considerando-se a totalidade da amostra de colaborações nacionais e internacionais, fica evidenciada na análise das estruturas de rede a importância relativa de grandes empresas farmacêuticas nacionais como: Eurofarma, Cristália, Aché, Hypermarcas, além das *joint ventures* Bionovis e Orygen; das universidades: USP, UNICAMP, UFRJ e UFMG; dos Laboratórios: Biomanguinhos e Farmanguinhos da Fiocruz e do Instituto Butantan; além da fornecedora de IFAs Casa da Química e da atuação do Governo Federal como articulador da rede através da atuação do Ministério da Saúde. Destaca-se, em especial, a posição estrutural das empresas farmacêuticas brasileiras Eurofarma, Cristália e Aché, do Laboratórios Bio-Manguinho e do Instituto Butantan, além da atuação estruturante do Ministério da Saúde e da Universidade de São Paulo que lideram em termos de posição de centralidade ambas as redes de colaboração nacional e internacional. Uma investigação cuidadosa das capacitações inovativas e tecnológicas desses hubs é sugerida dentro dos próximos passos desta pesquisa para avaliar a correlação entre o desempenho inovador dessas organizações e a capacidade de estabelecimento de alianças de colaboração.

Referências Bibliográficas

- ALVES, N. Redes de Inovação Farmacêutica no Brasil. 2022. Tese (Doutorado em Economia) – Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.
- ARAGÃO, E. Colaboração e inovação na área de biotecnologias aplicadas à saúde humana. 2011. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.
- ARORA, A.; GAMBARDILLA, A. The division of innovative labor in biotechnology. In: ROSEMBERG, N.; GELIJNS, A. C.; DAWKINS, H. (org.). Sources of medical technology: Universities and industry. Washington, DC: National Academy Press, 1995. p.188-208.
- BALCONI, M.; LORENZI, V. The increasing role of contract research organizations in the evolution of the biopharmaceutical industry. *African Journal of Business Management*, v. 11, n. 18, p. 478-490, 2017.
- BIANCHI, C. A Indústria Brasileira de Biotecnologia: montando o quebra-cabeça. *Revista Economia e Tecnologia (RET)*, v. 9, p. 99-116, 2013.
- CORTELLIS DEALS INTELLIGENCE. Deals. Disponível em: <<https://clarivate.com/products/biopharma/portfolio-strategy-business-development/dealsintelligence-analytics/>>. Acesso em 13 de julho de 2021.
- KOSORUKOFF, A. *Social Network Analysis: Theory and Applications*. S.l.: Passmore, 2011. 116p.
- MALERBA, F. Learning by Firms and Incremental Technical Change. *The Economic Journal*, v. 102, n. 413, p. 845-859, 1992.

- MALERBA, F.; OSENIGO, L. The evolution of the pharmaceutical industry. *Business History*, v. 57, n. 5, p. 664-687, 2015.
- MAZZUCATO, M. O Estado Empreendedor: Desmascarando o mito do setor público vs. setor privado. São Paulo: Portfolio-Penguin, 2014.
- MAZZUCATO, M.; ROY, V. Rethinking value in health innovation: from mystifications towards prescriptions. *Journal of Economic Policy Reform*, v. 22, n. 2, p. 101-119, 2019.
- MCKELVEY, M.; ORSENIGO, L. Pharmaceuticals as a Sectoral Innovation System. In: MALERBA, F. (ed.). *Sectoral Systems of Innovation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
- ORSENIGO, L.; PAMMOLLI, F.; RICCABONI, M. Technological change and network dynamics Lessons from the pharmaceutical industry. *Research Policy*, v. 30, N. 3, p. 485–508, 2001.
- POWELL, W.; GRODAL, S. Networks of Innovators. In: FAGERBERG, J.; MOWARY, D.; NELSON, R. (org.). *The Oxford handbook of innovation*. Oxford; New York: Oxford University Press, 2005. p. 56-85.
- SAVIOTTI, P.; CATHERINE, D. Innovation Networks in Biotechnology. In: PATZELT, H.; BRENNER, T. (org.). *Handbook of Bioentrepreneurship*. New York: Springer, 2008. p. 55-78.
- SAVIOTTI, P.; LOOZE, M. A.; MAUPERTUIS, M. A. Knowledge dynamics, firm strategy, mergers and acquisitions in the biotechnology based sectors. *Economics of Innovation and New Technology*, v. 14, n. 1/2, p. 103–124. 2005.
- SCHUHMACHER, A.; GASSMANN, O.; HINDER, M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*, v.14, p. 1-11, 2016.
- SCHWEIZER, L.; KNYPHAUSEN-AUFSESS, D. Mergers and acquisitions in the biotechnology industry. In: PATZELT, H.; BRENNER, T. (org.). *Handbook of Bioentrepreneurship*. New York: Springer, 2008. p.133-145.
- SCOTT, J.; CARRINGTON, P. J. *The SAGE Handbook of Social Network Analysis*. London: Sage Publications, 2011. 641p.
- TEECE, D. Technological Innovation and the Theory of the Firm: The Role of Enterprise-Level Knowledge, Complementarities, and (Dynamic) Capabilities. In HALL, B.; ROSEMBERG, N.(org.). *Handbook of the economics of innovation*. Amsterdam; Boston: Elsevier, 2010.
- WASSERMAN, S.; FAUST, K. *Social network analysis: methods and applications*. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 1994. 430p.