



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESENVOLVIMENTO PRÉ-CLÍNICO DE NOVAS MOLÉCULAS
TERAPÊUTICAS: TENDÊNCIAS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

Trabalho submetido por
Tiago Filipe Gouveia Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Miguel Garcia

Novembro de 2013

Agradecimentos

Antes da utilização da palavra obrigado, gostaria de deixar uma palavra de apreço a todos os administradores, docentes, funcionários e colegas de curso que conheci na Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz e que se atravessaram ao longo desta minha caminhada.

Queria então agradecer aos meus pais, irmã e restante família pela pessoa que me tornaram e pelo apoio, carinho e dedicação incessantes que possibilitou este desfecho, pela motivação e inigualável força que me transmitiram e acima de tudo, por acreditarem em mim e me incitarem a seguir o meu caminho.

A todos os amigos e respetivos familiares, desde aqueles que trouxe da Madeira e ainda hoje se mantêm, a todos aqueles que fiz depois de ter entrado para a faculdade e que irei levar comigo para a vida. Obrigado por me fazerem ver e acreditar que na vida mais vale ser e sentir, do que ter e possuir. Muito obrigado também pela paciência que tiveram nestes anos e por extraírem de mim aquilo que há de melhor.

Ao professor Doutor Miguel Garcia por toda a disponibilidade demonstrada e pelas linhas orientadoras que me guiaram ao longo da realização desta monografia.

A todas estas pessoas e às que não foram mencionadas, o mais sincero obrigado por algo que nem todas as letras que compõem esta dissertação podem servir para escrever e descrever, a minha essência.

Por fim, queria deixar também uma palavra de agradecimento à comunidade científica por toda a informação disponibilizada e que serviu de base à realização deste trabalho.

Resumo

O desenvolvimento pré-clínico de um medicamento requer uma complexidade crescente e a tecnologia mais avançada. Tal, representa grande impacto na economia das companhias farmacêuticas, que se vêm obrigadas a rever os seus métodos de desenvolvimento de forma a contornar esta problemática.

A *Open Innovation* é um modelo de gestão empresarial responsável por esta mudança, sendo que são cada vez mais as empresas bio-farmacêuticas que o adotam como forma de diminuir os custos de produção de medicamentos.

O termo cooperação tem assumido uma relevância cada vez maior na Indústria Farmacêutica, tal é demonstrado pelo crescente número de parcerias entre várias empresas de I&D e universidades.

Abstract

The preclinical development process of a drug requires soaring complexity and the highest technology. That represents a huge impact in the economy of the pharmaceutical companies, which review their development processes to outline this problematic.

Open Innovation is related to an business management model related to that changes, which has been increasingly adopted by biopharmaceutical companies in way to make the drug development process more profitable.

Cooperation has become more and more important in the Pharmaceutical Industry, this is shown by the crescent number of partnerships between Universities and R&D companies.

Índice Remissivo

Resumo	5
Índice de Figuras.....	8
Índice de Tabelas	9
Tabela de Siglas e Acrónimos	9
Introdução	10
1. A Indústria Farmacêutica	12
1.1 O Desenvolvimento de um fármaco	14
1.2 Pesquisa Pré-Clínica de uma Formulação Farmacêutica	17
1.2.1 - Ensaios in vitro	18
1.2.2 - Ensaios in vivo	20
1.2.3 - Ensaios in silico	20
1.3 Adversidades para a Indústria Farmacêutica	22
1.4 Adaptação e Evolução	26
2. Open Innovation: Um desafio à inovação	28
2.1 Fluxos de inovação	29
2.1.1 Inbound Open Innovation	30
2.1.2 Outbound Open Innovation	30
2.1.3 Coupled-process	31
3. Open Innovation vs Closed Innovation.....	32
4. Open Innovation na Indústria Farmacêutica.....	37

4.1 Exemplos na Indústria Farmacêutica	42
5. Indústria-Universidade uma relação de simbiose	44
5.1 Guidelines para uma relação de sucesso.....	45
Conclusão	48
Bibliografia	51

Índice de Figuras

Ilustração 1 – Ciclo de vida de um fármaco	15
Ilustração 2 - Desenvolvimento de um fármaco	18
Ilustração 3 – Perdas em vendas na Indústria Farmacêutica devido à patent cliff, valores expressos em milhões de dólares americanos (\$); Adaptado de (Davis, 2013)	25
Ilustração 4 – Medidas compreendidas na implementação do <i>Inbound Open Innovation</i> , Adaptado de (Bianchi et al., 2011)	30
Ilustração 5 - Medidas compreendidas na implementação do <i>Inbound Open Innovation</i> ,	31
Ilustração 6 – Esquema ilustrativo de um sistema de <i>Closed Innovation</i>	32
Ilustração 7 – Esquematização do processo de <i>Open Innovation</i> , avaliação do percurso dos projectos de Investigação e Desenvolvimento consoante a sua origem, externa ou interna à empresa.	34
Ilustração 8 – <i>Inbound e Outbound Open Innovation</i> no processo de desenvolvimento de fármacos.	41
Ilustração 9 – Possíveis Barreiras existentes numa relação entre Indústria e Universidades	46

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Despesa em I&D da Indústria Farmacêutica na Europa, Ásia e Estados Unidos da América.	12
Tabela 2 - Parâmetros de avaliação e exemplos de ensaios <i>in-vitro</i> para sua avaliação; Adaptado de (Li, 2005)	19
Tabela 3 – Gerações de descobertas e inovações na indústria farmacêutica (1800-1995); Adaptado de (Achilladelis & Antonakis, 2001)	22
Tabela 4 – Quadro comparativo entre <i>Closed Innovation</i> e <i>Open Innovation</i>	35
Tabela 5 – Dados relativos à I&D estabelecidos por algumas das principais empresas farmacêuticas, bem como o nível de cooperação com entidades externas e modelo de <i>Open Innovation</i> adaptado. Adaptado de (Schuhmacher et al., 2013).....	40

Tabela de Siglas e Acrônimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medical Agency
FDA	Food and Drug Administration
GSK	GlaxoSmithKline
I&D	Investigação e Desenvolvimento
RAM	Reação Adversa Medicamentosa

Introdução

O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma abordagem relativa ao mundo da Indústria Farmacêutica no que respeita ao desenvolvimento pré-clínico de fármacos. Sendo esta uma área sedenta de inovação constante, reflexo do desenvolvimento científico e tecnológico, está associada a elevadas quantidades de investimento, com conseqüente impacte na política económica de um país.

A recessão económica que se fez sentir nos últimos anos, bem como a crescente competitividade, têm tido impacte significativo na economia mundial, refletindo-se por conseguinte na Indústria química e farmacêutica. Assim, a Comissão Europeia previu que os países constituintes da União Europeia iriam registar, no ano de 2013, uma contração económica na ordem dos 0,3%. (EFPIA, 2013; Scott, 2013)

Desta forma, políticas governamentais de contenção resultaram num menor investimento na área da Investigação e Desenvolvimento de fármacos obrigando a uma redução de custos com conseqüente diminuição no número de projetos em que investir para as companhias farmacêuticas. (EFPIA, 2010)

Sabendo que estas são empresas ligadas ao ramo da saúde, têm no seu maior interesse a promulgação de um estado de bem-estar físico, psicológico e emocional na sociedade, no entanto, a parte económica acaba por vezes por ter maior influência nas decisões que são tomadas.

Ao mesmo tempo que se denota falta de investimento, são cada vez maiores as necessidades económicas e tecnológicas acopladas ao desenvolvimento destas empresas europeias, o que requer um maior esforço por parte dos seus administradores para contornar esta problemática.

Para além disto, muitas empresas têm vindo a se deparar com uma escassez nas suas *pipelines*, pois muitas das patentes dos seus *blockbusters* – fármacos que representam grande parte do *intake* económico das companhias farmacêuticas – estão a chegar ao fim, o que permitirá a concorrência por parte de moléculas genéricas com conseqüente queda no preço de venda do medicamento original.

Fontes de investimento público, nomeadamente o estado, assumem um papel muito importante no que respeita à Investigação e Desenvolvimento de novas moléculas. Estas foram identificadas por David & Hall (2005) como sendo um importante estímulo para a continuidade do investimento por parte das companhias privadas.

Perante todas estas dificuldades, urge a toma de novas e creativas medidas, por parte dos administradores de empresas ligadas à Indústria Farmacêutica, de forma a poder manter os níveis de competitividade que o mercado exige. Presentemente, têm vindo a ser estabelecidos cada vez mais protocolos de colaboração entre inúmeras Universidades e empresas do sector farmacêutico, nomeadamente ao que à Indústria refere.

Desta forma, Universidades de todo o mundo estabeleceram já inúmeros protocolos com empresas de Investigação e Desenvolvimento de Fármacos. Uma relação próxima e baseada na cooperação entre ambas as partes é necessária para que o sucesso seja alcançado, visando sempre prestar um serviço à comunidade. (Belfield & Edmondson, 2012)

Muitas empresas ligadas à Indústria Farmacêutica têm adaptado os seus modelos de gestão à corrente situação económica mundial, procurando uma maior interação com empresas do mesmo ramo, de ramos completamente diferentes e até Universidades e Instituições Académicas.

1. A Indústria Farmacêutica

Atualmente, o papel desempenhado por empresas de Investigação e Desenvolvimento, no combate e prevenção da doença e promoção da saúde, tem vindo a assumir maior destaque. É fulcral considerar que os projetos levados a cabo por estas empresas são morosos em termos de resultados e que, por se basear num método por tentativas, nem sempre são obtidos os resultados mais satisfatórios para entidades governamentais e investidores externos.

É inegável o benefício que a Indústria Farmacêutica trouxe à comunidade. No entanto, é necessário referir o elevado investimento de capital feito nos últimos anos, sendo que no ano de 2012 foram investidos 30.000 milhões de euros em empresas de Investigação e Desenvolvimento na Europa apenas. Para além disto, esta é uma área com forte impacto em termos de empregabilidade sendo que é responsável, a nível europeu, por mais de 700.000 empregadores no ramo. (EFPIA, 2013)

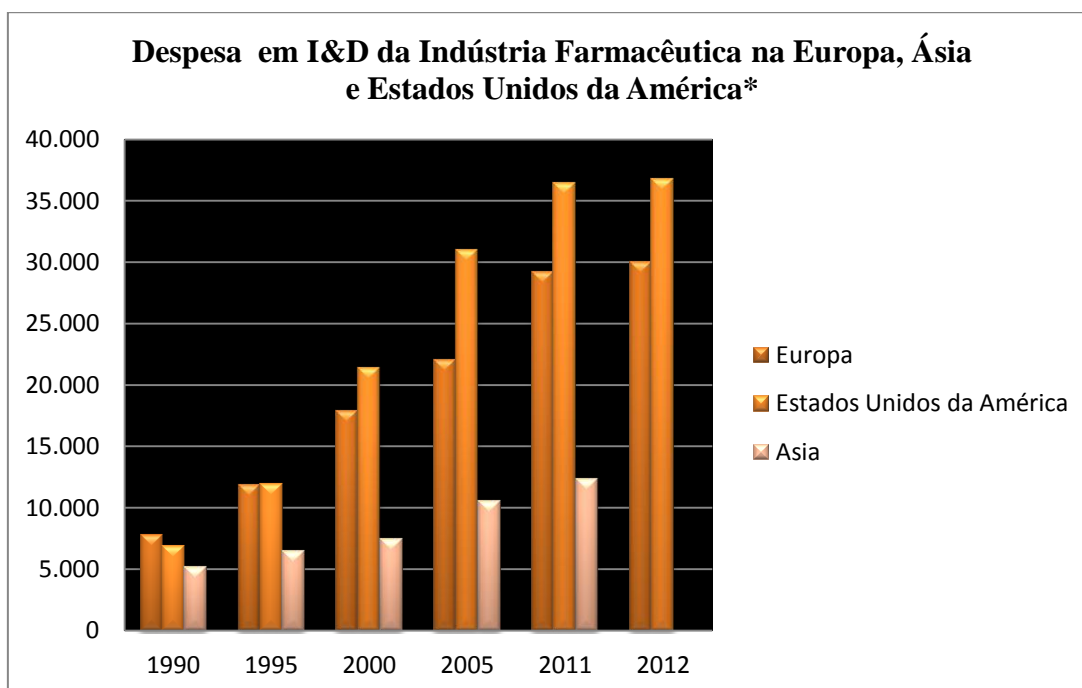


Tabela 1 - Despesa em I&D da Indústria Farmacêutica na Europa, Ásia e Estados Unidos da América.

*valores expressos em: Europa – milhões de € ; E.U. – milhões de \$; Ásia – milhões de ¥ x 100

Fonte: (EFPIA, 2013)

Como é observável através da Tabela 1, desde a década de 90 têm sido cada vez maiores os níveis de investimento em empresas de Investigação e Desenvolvimento a nível mundial. É importante referir ainda que desde o ano 2000 que o volume de investimento nesta área é superior nos Estados Unidos (valor estimado de 36.810 milhões de dólares americanos no ano de 2012) comparativamente à Europa e Ásia.

O aparecimento de mercados em ascensão económica como a China, Índia e Brasil, onde as políticas governamentais favorecem um maior investimento em cuidados de saúde e onde existem maiores necessidades de medicamentos para tratamento de doenças (com mão de obra mais barata), desviaram a atenção de muitos investidores com projectos na Europa para o seu próprio mercado. (IMAP, 2011)

Se esta é, por um lado, uma área que pertence a um mercado de elevado valor e com oscilações de grande impacto na economia mundial, por outro lado, apresenta-se limitada pelos apoios estatais e de organizações não-governamentais para a definição dos seus orçamentos. O facto destas empresas terem como produto final um ativo intangível pode também retrair a intenção de investidores externos no apoio aos projetos de investigação e desenvolvimento de fármacos, devido ao risco associado aos mesmos.

Perante tudo isto, são cada vez maiores os esforços tomados para que o apoio às empresas farmacêuticas de Investigação e Desenvolvimento de fármacos continue a ser uma prioridade mundial ao nível da saúde, pois estas permitem procurar novas formas de cura e prevenção das doenças já existentes.

Apesar de todos os contratemplos, é inegável que a Indústria Farmacêutica trouxe ao Homem inúmeras melhorias no que à saúde e qualidade de vida refere, facto expressado pelo considerável aumento da esperança média de vida em 30 anos nos último século. (EFPIA, 2013)

1. 1 O Desenvolvimento de um fármaco

O preço do desenvolvimento de moléculas farmacológicas é um importante parâmetro de avaliação do desempenho da Indústria Farmacêutica ao mesmo tempo que põe em discussão acerca a rentabilidade da mesma.

Com a economia mundial em recessão e com os crescentes preços que a Investigação e Desenvolvimento de um medicamento representam, são colocadas muitas vezes questões acerca da pertinência destes investimentos. Outro facto que contribui significativamente para esta realidade são os baixos rácios de sucesso obtidos nos processos de Investigação que ocorrem nestas empresas.

Até agora, os incentivos, por parte de entidades estatais, para a pesquisa e desenvolvimento de novas terapêuticas e novas formas farmacêuticas, têm sido mais que suficientes para manter vários pesquisadores e empresas motivadas para este tipo de projectos. (DiMasi, 2002)

A Indústria Farmacêutica ocupa um lugar de consideração na economia mundial, sustentando o facto de ser responsável pelas várias etapas que constituem o processo de produção de medicamentos, processos que recorrem à mais avançada tecnologia do mundo e que têm necessidade de ser realizados em larga escala.

O desenvolvimento de um fármaco consiste num processo moroso que é resultante de elevados orçamentos que permitem a sua conceção. Este é um processo constituído por várias etapas e cuja metodologia assenta em várias tentativas, sendo que nem sempre são atingidas as metas inicialmente propostas. Visto esta ser uma das maiores de rendimento nesta área, é possível dizer que uma empresa da Indústria Farmacêutica que possua uma rede de Investigação e Desenvolvimento capaz de lançar novas moléculas para o mercado, ou definir novos *targets* para as moléculas já existentes, verá a sua posição fortalecida num mercado extremamente competitivo. (IMAP, 2011)

A conceção de um fármaco é constituída por várias fases sendo que podemos identificar: a fase do estudo e preparação química, a fase toxicológica, a fase do ensaio clínico, a fase farmacodinâmica e a fase galénica. É de notar que, caso a molécula proposta não apresente resultados satisfatórios em qualquer uma das anteriores etapas pode sofrer duas vias: ser completamente posta de parte (desistindo a empresa de apostar no seu projeto) ou voltar a uma das fases anteriores do estudo para que seja desenvolvida de outra forma, de acordo com o produto final desejado.(Guimarães, S. 2006)

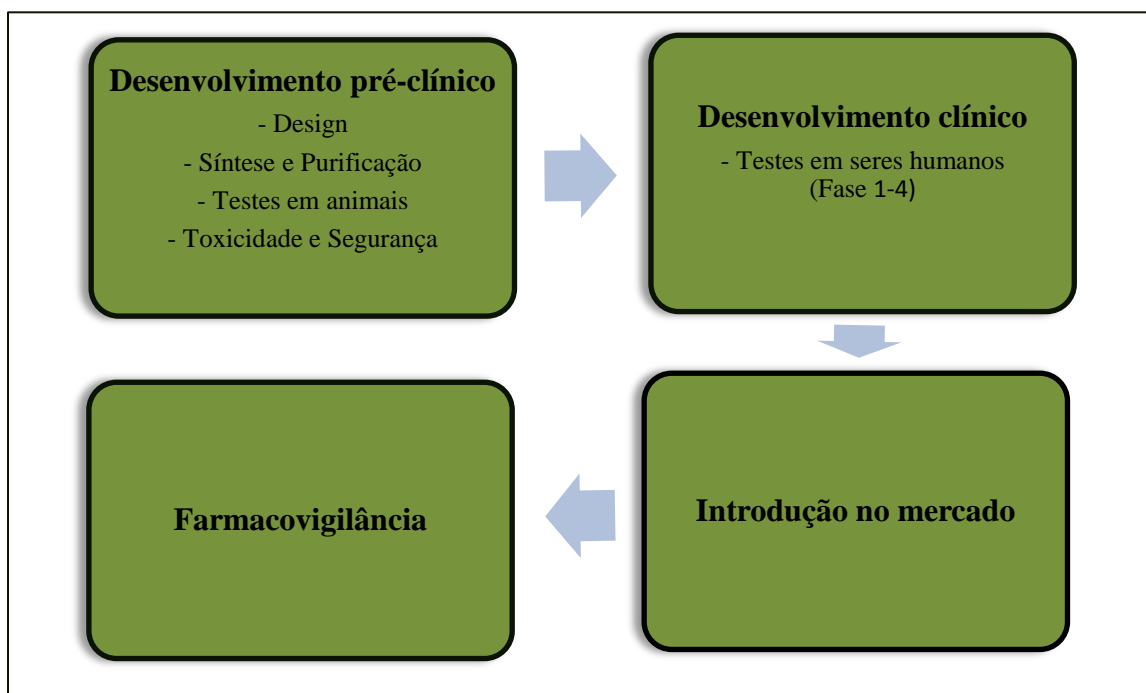


Ilustração 1 – Ciclo de vida de um fármaco

Sendo que grande parte deste processo decorre até o fármaco chegar ao mercado e estar acessível ao utente, entre 12 a 14 anos aproximadamente, uma longa bateria de testes *in-vitro* e *in-vivo* é efetuada de forma a melhor conhecer a molécula, sabendo-se então o seu perfil de segurança e efetividade. (IMAP, 2011) Antes da entrada no mercado, a empresa que pretende autorização da comercialização do medicamento tem ainda que apresentar os seus resultados às autoridades sanitárias (EMA/FDA) para que estas os validem e autorizem a entrada da substância no mercado.

Segundo a EFPIA (2013) apenas duas substâncias das 10.000 sintetizadas em laboratório, satisfazem os parâmetros requeridos para introdução no mercado. A mesma instituição avança ainda que o custo médio necessário para que um medicamento esteja disponível no mercado rondou os 1.172 milhões de euros no ano de 2012. (EFPIA, 2013)

Existem ainda empresas de menor dimensão que, após o desenvolvimento da molécula candidata a medicamento, não possuem o capital necessário para investir no lançamento da mesma, vendendo os seus projectos a outras empresas de maior calibre para que estes sejam levados a cabo. Esta modalidade é muito empregue pelas indústrias de biotecnologia, demasiado pequenas para lançarem um medicamento, que entregam a sua informação científica a empresas da Indústria Farmacêuticas, ligadas ao ramo e com maior capacidade de investimento, dividindo posteriormente os lucros do projecto com as mesmas.(IMAP, 2011)

Após sucesso comprovado nos ensaios pré-clínicos, quando os resultados demonstrarem que é eficaz e seguro, a autoridade competente submete à FDA (Food and Drug Administration) ou à EMA (European Medicines Agency), um IND (Investigational New Drug Application), para que se possa proceder então à realização de testes em seres humanos. (Baciu, A. et al. 2006)

Após o raciocínio descrito acima, é possível depreender que uma empresa de Investigação e Desenvolvimento que possua *pipelines* eficientes, relativamente ao design de novas moléculas, poderá cimentar o seu lugar num mercado cada vez mais competitivo.

Posteriormente à sua introdução no mercado, as autoridades sanitárias controlam ainda o impacto que o medicamento exerce ao nível da comunidade. São comparados os diferentes tipos de tratamento, caso tal seja aplicável, em que o medicamento é utilizado e as reações adversas que este possa vir a despoletar e que não tivessem sido reportadas ainda em estudos anteriores. (Guimarães, S. 2006)

1. 2 Pesquisa Pré-Clínica de uma Formulação Farmacêutica.

Desde que é administrado, são vários os processos pelos quais um fármaco é submetido até à sua eliminação. Nestes processos têm influência o princípio ativo e todos os outros excipientes que ajudam a dar forma à fórmula farmacêutica em questão. Após a administração, o medicamento pode exercer a ação prevista, para o qual foi indicado, ou ser responsável por efeitos indesejados, as chamadas RAM's (Reações Adversas Medicamentosas).

A formulação a desenvolver deverá apresentar propriedades características, nomeadamente uma boa solubilidade e absorção nos líquidos biológicos – para a qual o coeficiente de partição (P) da substância é relevante – rápida e precisa distribuição ao longo dos tecidos biológicos. Não deverá causar interações com outras substâncias e a produção de metabolitos tóxicos deverá ser mínima, para que ocorram menos RAM's. (Li, A. P. 2005)

Segundo a OMS, entende-se por reação adversa medicamentosa, toda aquela que, após a administração da forma farmacêutica em quantidades normais, cujo efeito esteja descrito, seja tida como um resultado inesperado.

A conceção bioinformática da molécula em desenvolvimento, baseia-se num princípio que interliga as propriedades estruturais da mesma com o desempenho *in-situ* que a molécula poderá apresentar. Atualmente existem *softwares* informáticos, como o Spartan® que, aquando do *design* molecular, permitem prever quais os efeitos do fármaco na fase farmacodinâmica, antevendo os resultados que irão ser obtidos nos ensaios pré-clínicos. Esta informação é fundamental para que a formulação resultante consiga ser eficaz e segura, dando origem ao menor número de RAM's possível. (Grynkiwicz, G., Brodniewicz, T. 2010)

Apesar das conhecidas características relativamente à constituição da molécula ideal, não é possível garantir que as suas propriedades se mantenham aquando da mistura com os restantes excipientes da formulação. Desta forma, o uso de formulações como cápsulas de gelatina duras contendo apenas a substância ativa sejam utilizadas nas fases iniciais do estudo. (Grynkiwicz, G., Brodniewicz, T. 2010)

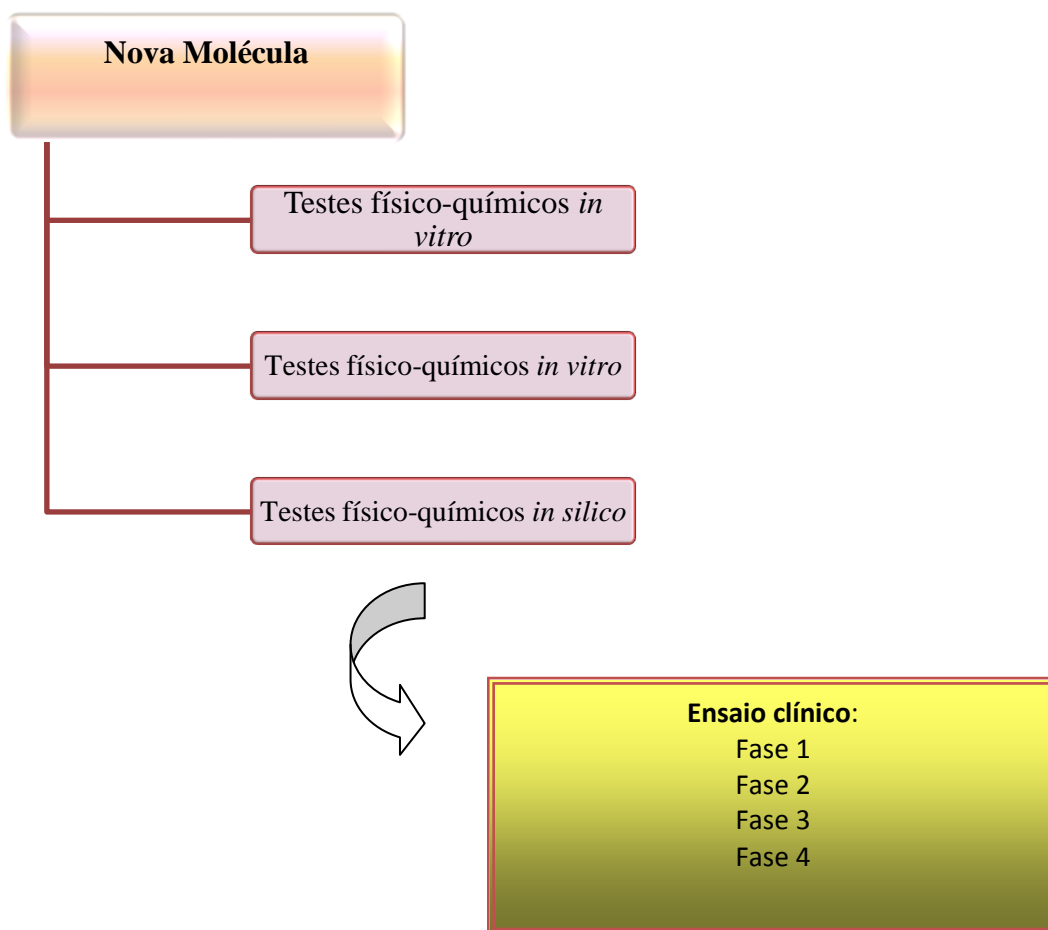


Ilustração 2 - Desenvolvimento de um fármaco

Antes de ser testado em seres humanos, o fármaco em processo de desenvolvimento deve ser testado de forma a garantir a sua segurança. A *U.S. Food and Drug Administration* distingue diferentes tipos de testes para pesquisa da eficácia e segurança no que refere aos ensaios pré-clínicos de fármacos. Podemos então numerar:

1 . 2. 1 - Ensaios *in vitro*

Estes são também conhecidos por “*test tube studies*” onde as amostras utilizadas podem ser células ou tecidos de organismos não vivos. Aqui tomam relevância as

características que irão compor o seu perfil farmacocinético, estas influenciarão as características de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da molécula.

A cada uma das fases do percurso do fármaco no organismo corresponde uma bateria de testes específica para os parâmetros necessários a avaliar. É de salientar ainda que são realizados exames para prever possíveis interações entre o fármaco e outras moléculas, informação extremamente importante para o caso de indivíduos polimedicados.

Parâmetro	Exame
Dissolução	Dissolução <i>in-vitro</i>
Absorção intestinal	Permeabilidade celular Caco-2 PAMPA (absorção em membranas permeáveis paralelas)
Metabolismo hepático	Metabolismo microsomal dos hepatócitos (estabilidade metabólica e produção de metabolitos)
Interações com outras drogas	Indução/Inibição citocromo P450
Excreção biliar	Excreção biliar dos hepatócitos
Toxicidade nos órgãos	Citotoxicidade nos hepatócitos e células do túbulo contornado proximal; Prolongação QT nos cardiomiócitos; Citotoxicidade das células;

Tabela 2 - Parâmetros de avaliação e exemplos de ensaios *in-vitro* para sua avaliação;

Adaptado de (Li, 2005)

Na tabela 2 podemos observar alguns exemplos dos parâmetros que são analisados aquando da realização dos estudos pré-clínicos. Na realização destes ensaios é possível a utilização de substâncias orgânicas e biológicas e de substâncias sintéticas que mimetizam as funções biológicas. Como exemplo temos caso da absorção, é possível recorrer a células biológicas características do cancro do cólon ou então a membranas sintéticas de camada dupla que mimetizam a absorção celular. (Li, A. P. 2005)

1 . 2. 2 - Ensaios *in vivo*

Aqui englobam-se todos os ensaios realizados em animais, de acordo com códigos de ética previamente estabelecidos, de forma a perceber melhor o comportamento da molécula ao nível de um organismo vivo para transpor os resultados para um ser humano.

A globalização dos ensaios clínicos permitiu, às empresas de Investigação e Desenvolvimento, uma rentabilização dos recursos utilizados nestes processos evitando tempo perdido, utilização de amostras animais superiores e necessidades de capital maiores. (Kumar, B. M. 2011) Existem inúmeras *guidelines* para a realização de ensaios pré clínicos em animais, regulamentadas por códigos éticos específicos, de forma a orientar os investigadores e rentabilizar os recursos utilizados – abordagem dos 3R's. (EFPIA, 2008)

Existe uma tendência para utilizar o menor número de animais durante o processo de estudo de um fármaco, a transposição dos resultados obtidos nos mesmos para o ser humano é um processo que causa muito ceticismo social. Desta forma, urge a necessidade de criação de modelos bioinformáticos que permitam a substituição dos animais para que seja mantida a integridade dos mesmos. (Grynkiwicz, G., Brodniewicz, T. 2010).

1 . 2. 3 - Ensaios *in silico*

Desde sempre que a farmacologia procurou interligar a estrutura molecular de um fármaco ao efeito que este poderá causar ao nível do cérebro. Assim, desenvolveram-se métodos computacionais que recorrem a bases de dados diversas e relações estrutura-atividade para prever a efetividade farmacológica de uma substância. (Ekins, S., et al. 2007).

Estes ensaios recorrem a métodos informáticos para simular parâmetros relativos aos processos farmacocinéticos que ocorrem no organismo. O seu contributo para o desenvolvimento de uma molécula é muito importante na medida em que representam

uma diminuição de custos considerável pelas menores quantidades de recursos utilizados para os resultados obtidos. (White, A. 2012)

Apesar das vantagens que revelam, os métodos *in-silico* não podem substituir os ensaios *in-vitro* e *in-vivo* pela falta de precisão que revelam, surgindo então como uma importante ferramenta de suporte a estes mesmos testes. (Gleeson, M. 2011)

A quantidade de exames *in-vitro*, experimentações *in-vivo* em animais, pesquisa de informação teórica e modelos bioinformáticos requeridos para a realização de ensaios clínicos e obtenção de uma AIM dependem de vários fatores como a complexidade do produto, população alvo, possível mecanismo de ação em humanos – ação rápida vs ação imediata – bem como da dimensão dos processos associados ao fármaco e suas aplicações. (Kumar, B. M. 2011)

É preciso notar que, uma molécula que apresente excelentes resultados durante a realização dos ensaios *in vitro* demonstre um desempenho semelhante aquando da realização dos ensaios *in vivo*. A fase dos ensaios pré-clínicos é essencial na medida em que fornece, aos investigadores, informação acerca do balanço entre a efetividade e toxicidade da substância em desenvolvimento.

Após a conclusão destes ensaios com resultados dentro do esperado, iniciam-se então os ensaios clínicos em humanos, constituídos por várias fases (Fig. 2), onde são utilizadas amostras de populações com características e volumes distintos.

1.3 – Adversidades para a Indústria Farmacêutica

A Indústria Farmacêutica, como descrito anteriormente, tem um impacto considerável ao nível da economia mundial e são inegáveis os benefícios sociais decorrentes do seu mesmo desenvolvimento (Tabela 3).

Geração	Categoria	Primeiras Inovações	Ano	Companhia	
Primeira (1802-1880)	Alcalóides	Morfina	1806		
		Quinina	1820		
		Éter	1842		
Segunda (1880-1930)	Analgésicos/Antipiréticos	Fenazona	1884	HOECHST	
		Acetanilida	1886	KALLE	
	Hipnóticos	Sulfometano	1888	BA YER	
		Barbital	1903	BA YER	
	Biológicos	Vacina antrax	1881		
		Soro difteria	1890	HOECHST	
		Anestésicos locais	Cocaína	1860	
Ortocaína	1896		HOECHST		
Terceira (1930-1960)	Vitaminas	Ergosterol	1927		
		Retinol	1931	ROCHE	
		Ácido ascórbico	1934	ROCHE	
	Hormonas sexuais	Esterona	1931	PARKE-DA VIS, SCHERING	
		Testosterona	1935	PARKE-DA VIS, SCHERING	
	Sulfonamidas	Sulfamidocrisoidina	1935	BA YER	
	Antihistamínicos	Fembenzamina	1942	RHONE	
	Antibióticos	Penicilina	1943	MERCK, PFIZER	
	Corticosteróides	Cortisona	1948	MERCK	
	Quarta (1960-1980)	Diuréticos	Clorotiazida	1958	MERCK
		β- Bloqueadores	Propranolol	1964	ICI
Fármacos SNC		Clopromazina	1952	RHONE	
Antipsicótico		Haloperidol	1958	JANSSEN	
Antidepressivos		Imipramina	1959	GEIGY	
Ansiolíticos		Clordiazepóxido	1960	ROCHE	
AB semi-sintéticos		Feneticilina	1959	BEECHAM	
		Cefalotina	1964	LILLY	
		Cefalorida	1964	GLAXO	
		AINE's	Fenilbutazona	1952	GEIGY
Ibuprofeno	1964		BOOTS		
Indometacina	1964		MERCK		
Contraceptivos Orais	Mestranol		1961	SEARLE	
Quinta (1980-1993)	BEC's	Nifedipina	1974	BA YER	
	IECA's	Captopril	1977	SQUIBB	
	Estatinas	Lovastatina	1987	MERCK	
	Inibidores Serotonina	Metisergida	1962	SANDOZ	
	Antiparkinsonícos	Carbidopa	1967	MERCK	
		Bromocriptina	1978	SANDOZ	
	Pró-cinéticos	Domperidona	1979	JANSSEN	
	Protectores TGI	Cimetidina	1976	SKF	
	Antivíricos	Aciclovir	1982	WELLCOME	
	Biotecnológicos	Insulina Humana	1983	GENENTECH/LILLY	
Somatrem		1985	GENENTECH		

Tabela 3 – Gerações de descobertas e inovações na indústria farmacêutica (1800-1995);

Adaptado de: Achilladelis, B., Antonakis, N. (2001)

Ao observar a Tabela 3 é possível constatar que nos primórdios das suas descobertas, as substâncias avançadas pela Indústria Farmacêutica como tendo atividade terapêutica eram de origem biológica, ao contrário do que acontece hoje em dia, onde grande parte das substâncias terapêuticas é de origem sintética. Com a evolução e desenvolvimento da ciência, o processo de desenvolvimento de fármacos tornou-se mais complexo e, conseqüentemente, mais caro.

Para além disto, têm vindo a surgir outras adversidades neste sector, limitando tanto a sua atividade como o seu desenvolvimento, tomando a inovação especial preponderância como meio de subsistência de uma empresa ou indústria. (Carvalho, L. 2007)

Dentro das adversidades no sector industrial farmacêutico temos como grande exemplo os ensaios e estudos pré-clínicos que revelam uma necessidade de investimento cada vez maior, pela complexidade da tecnologia envolvida e necessidade da realização de ensaios em amostras populacionais cada vez maiores e mais diversas.

O mercado paralelo à Indústria Farmacêutica Europeia também representa um grande desafio tanto em termos de saúde para o utente como em termos económicos para as empresas que se vêm privadas de fundos que poderiam ser aplicados na investigação de novas terapêuticas.(EFPIA, 2010)

O aparecimento de economias emergentes como o Brasil, China e Índia também deslocam investidores para esses mercados com conseqüente perda para as empresas de Investigação e Desenvolvimento Europeias. No ano de 2012, os mercados do Brasil e China registaram um grande crescimento na ordem dos 16% e 21% respectivamente, contrastando com os principais mercados europeus que apresentaram, em média, uma contracção na ordem dos 2%. É estimado ainda que cada um destes mercados cresça continuamente até 2014. (EFPIA, 2013)

Para além disto, dados estatísticos revelam que o mercado farmacêutico Europeu apresenta dificuldades no acolhimento de novos medicamentos sendo que, no período entre 2005 e 2009, 29% das vendas destes medicamentos foram realizadas na Europa contrastando com os Estados Unidos da América onde o valor das vendas assenta nos 61%.(EFPIA, 2010)

Outra grande problemática para as empresas farmacêuticas reside no facto das patentes de moléculas terapêuticas poderem estar quase a cessar. A este acontecimento damos o nome de *patent cliff*, ou perda de propriedade intelectual da empresa – traduzida por *pipelines* de moléculas no caso de empresas da indústria farmacêutica e de biotecnologia.

Como consequência, pode se esperar uma quebra no número de vendas do fármaco e uma queda em 70% do seu preço original dentro de meses. (IMAP, 2011) No entanto, o impacto que esta situação poderá causar, na empresa correspondente, está dependente da capacidade da mesma para introduzir novas moléculas no mercado.

Com a perda da protecção da propriedade intelectual por parte de uma empresa, abre-se a possibilidade de produção e comercialização da mesma, por parte de empresas competidoras, sob um preço de mercado muito inferior ao original. Esta competição é causada pelos medicamentos genéricos que possuem a mesma substância molecular activa, diferenciando-se do original pelos seus excipientes. (EFPIA, 2013; IMAP, 2011)

Este fenómeno tornou-se mais evidente desde o ano de 2009, atingindo o seu pico entre 2011 e 2012. Pensa-se ainda que irá continuar a exercer um impacto considerável na Indústria Farmacêutica até ao ano de 2014 devido às várias marcas que irão perder o registo de propriedade intelectual, dentro das quais podemos destacar: Oxycontin®, Cymbalta®, Nexium® e Celebrex®. (Giambrone, A. 2013)

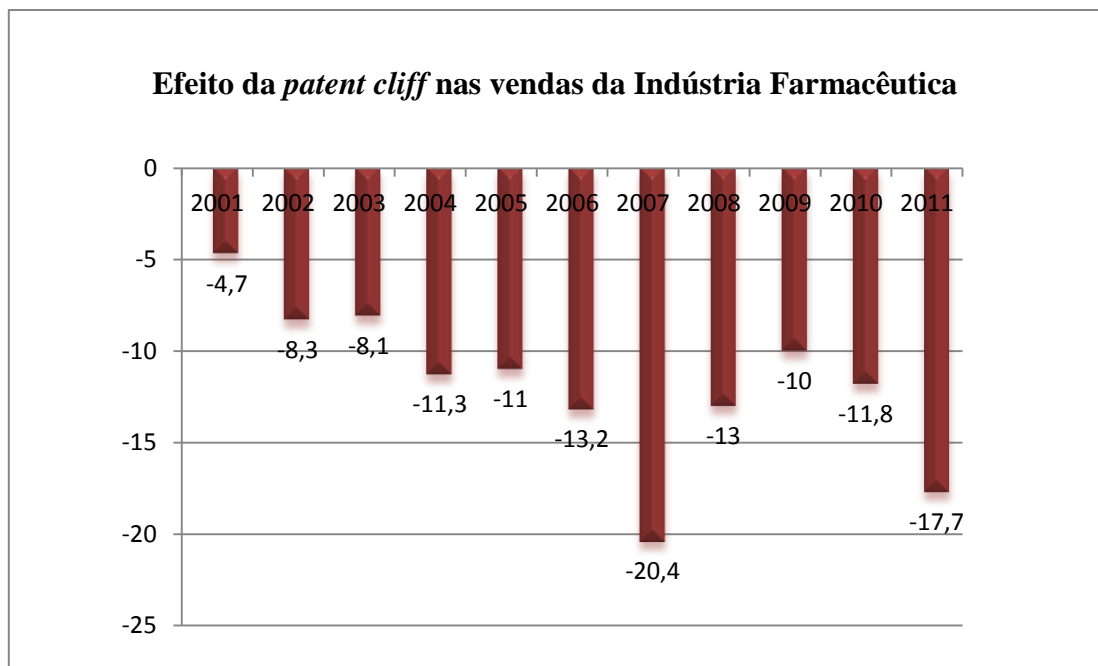


Ilustração 3 – Perdas em vendas na Indústria Farmacêutica devido à *patent cliff*, valores expressos em milhões de dólares americanos (\$);

Adaptado de (Davis, P. 2013)

Como é observável a partir da Figura 3, desde o ano de 2001 que a *patent cliff* tem tido um impacto negativo no valor das vendas da indústria farmacêutica sendo que, segundo (Davis, P. 2013), está prevista uma estabilização destes valores até o ano de 2016. Isto sugere que, por volta desse ano, exista nas empresas ligadas à Indústria Farmacêutica, um maior equilíbrio no rácio entre as perdas das vendas dos *blockbusters* e as vendas relativas a novas moléculas.

Em alguns países, mesmo após o expirar da patente, não ocorre a produção em massa das moléculas por parte de outras companhias, tal verifica-se caso a molécula não tenha registado grande número de vendas, ou seja, caso se trate de um fármaco com baixo impacto no mercado. (IMAP, 2011)

1. 4 – Adaptação e Evolução

Perante as questões abordadas no capítulo cessante, muitas empresas viram-se obrigadas a alterar o seu mercado-alvo bem como projectos de investimento, apostando em áreas e produtos cujo mercado ainda não esteja tão saturado. Assim, a Indústria Farmacêutica tem apostado em novos medicamentos que consigam representar, para o utente, ganhos em termos de qualidade de vida, comparativamente aos já existentes.

Uma área que tem sido alvo de aposta, por parte dos administradores destas empresas, é a produção de genéricos nos países que possuem economias em ascensão. (Davis, P. 2013) Esta medida revela ser efetiva, visto que os medicamentos genéricos têm vindo a assumir um papel cada vez maior na terapêutica, chegando mesmo a serem considerados como medicamentos de primeira linha de tratamento de algumas doenças.

É preciso notar que grande parte dos medicamentos que perderam a patente até hoje tratavam-se de pequenas moléculas indicadas para grandes grupos de pessoas afetadas pelo mesmo problema. Atualmente, as *pipelines* das empresas farmacêuticas encontram-se repletas de moléculas biológicas, conhecidas por medicamentos especiais, dirigidas a populações menores e que não estão tão sujeitas à competição oferecida por outras moléculas genéricas. Estima-se que estas novas moléculas representarão 48% das vendas de medicamentos em 2016, valor muito superior aos 13% registados em 2002. (Giambrone, A. 2013)

As empresas de Biotecnologia que não possuem condições monetárias para desenvolver os seus projectos individualmente, vendem-nos a empresas maiores e melhor colocadas no mercado para os lançar. Desta forma, a empresa acaba por beneficiar mais do desenvolvimento da sua propriedade intelectual ao invés de tentar desenvolver o projeto internamente. (IMAP, 2011)

Desta forma, podemos concluir que é muito importante para a empresa ter um rumo bem estabelecido com objetivos definidos, tendo que assumir um compromisso e disciplina para: (Davis, P. 2013)

- Estabelecer uma estratégia devidamente articulada e que permita manter como foco as áreas principais que se pretendem abranger.

- Aquisição e compreensão de novas competências como perceber as vantagens que o medicamento traz à terapêutica, criação de novos modelos de Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos, entrada em novos mercados e exploração dos mesmos.

Uma outra possível vantagem competitiva no mercado da Indústria Farmacêutica poderá residir na troca de propriedade intelectual entre as demais empresas, de forma a potenciar a qualidade dos produtos e serviços desenvolvidos. (IMAP, 2011)

2. *Open Innovation*: Um desafio para a inovação

Schumpeter foi o primeiro a afirmar que a produtividade dos processos de Inovação de uma empresa está diretamente relacionada com o tamanho da firma, estabelecendo uma correlação direta entre a maior produtividade das *pipelines* de uma empresa com o domínio do mercado correspondente. (Henderson, R., Cockburn, I. 1993).

No passado, apenas as grandes empresas de cada sector, tinham a capacidade de possuir um gabinete de Investigação e Desenvolvimento sustentável, que lhes permitisse manter uma posição na vanguarda do mercado. (Enkel, E., et al. (2009).

No entanto, devido às dificuldades que se fizeram sentir na Indústria Farmacêutica nas últimas duas décadas, surgiram muitos estudos acerca do *modus operandi* deste ramo, nomeadamente no que refere ao processo de desenvolvimento de um medicamento. (Chesbrough, H. 2003) Assim, sentiu-se a necessidade de avaliar os processos de Inovação e Desenvolvimento recorrentemente utilizados pelas grandes empresas, nomeadamente no mundo da Indústria Farmacêutica.

No ano de 2003, Henry Chesbrough introduziu o conceito de *Open Innovation*, como uma alternativa aos métodos de gestão internos utilizados pelas grandes companhias até então. Estes baseavam-se num desenvolvimento autónomo e independente, desconsiderando fontes externas de Inovação. Este conceito surgiu com o objetivo de interligar várias áreas do conhecimento, muitas vezes separadas por pertencerem a sectores de mercado distintos atribuindo, pela primeira vez, igual importância às fontes de informação e ideias provenientes tanto de fontes internas como externas à empresa. (Chesbrough, H. 2006)

Este novo modelo de Inovação suscitou a realização de um considerável número de estudos, (Enkel, E. et al., 2009), (Chesbrough, H. 2006), (Gassmann, O. et al. 2010), (West, J., Bogers, M. 2013) de forma a melhor entender o impacto deste novo fenómeno na Indústria.

Atualmente, o conceito de *Open Innovation* é adotado pelas mais diversas empresas do ramo industrial levando a uma maior interligação entre as mesmas. Desta

interligação poderão surgir novas vantagens para a Indústria Farmacêutica tais como a diminuição dos custos do desenvolvimento de um medicamento e o desenvolvimento do próprio ramo da saúde. (Hunter, J. 2010)

Algumas das razões que levaram a que grandes empresas ligadas à Indústria Farmacêutica como AstraZeneca e Novartis adotassem este novo modelo de Inovação em detrimento do anterior foram: aumento dos custos e riscos do desenvolvimento de fármacos, a necessidade de uma melhor compreensão do consumidor final e o acesso a novas tecnologias e ideias para desenvolvimento. (Hunter, J. 2010)

Paralelamente a este novo modelo, surgiram parcerias entre as empresas do sector farmacêutico para a pesquisa de novas ideias e projectos. As grandes empresas começaram a trabalhar de forma mais ativa com as pequenas e médias empresas do sector, bem como com instituições académicas. (Hunter, J. 2010)

Esta ideia de cooperação tem vindo a ganhar cada vez mais ênfase para as empresas ligadas ao sector farmacêutico, sendo vista como uma solução para contornar as adversidades com que estas se têm deparado.

2.1 Fluxos de inovação

Segundo (H. Chesbrough, Vanhaverbeke, & West, 2006), “*Open Innovation* é tida como a utilização de *inflows* e *outflows* de conhecimento de para otimizar o processo de inovação a nível interno e de forma a expandir a empresa para novos mercados, respetivamente”.

Este novo paradigma cinge-se pela troca de informação e colaboração entre as demais empresas do sector industrial. Segundo (Enkel, E. et al., 2009) e (Bianchi, M. et al. 2011) a *Open Innovation* aplica-se através de três processos distintos pelos quais a inovação poderá ser obtida:

2.1.1 Inbound Open Innovation - processo através do qual a informação/ inovação provém de fatores externos à empresa, através de fornecedores, clientes ou outras empresas. Este pode ser estabelecido das seguintes maneiras:

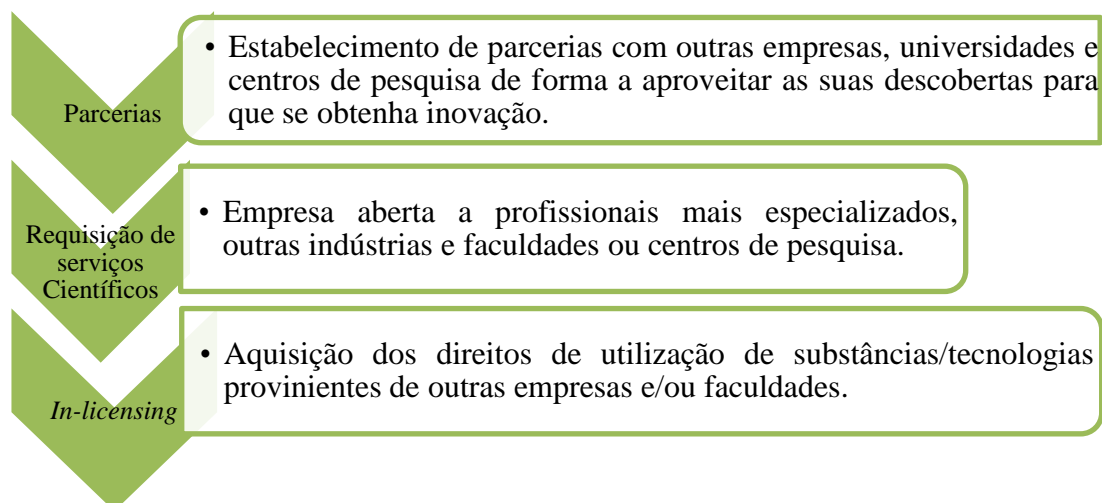


Ilustração 4 – Tipos de abordagens compreendidas na implementação de *Inbound Open Innovation*.

Adaptado de (Bianchi et al., 2011)

2.1.2 Outbound Open Innovation – as empresas têm como principal foco a exteriorização das suas ideias ao mercado no lugar de desenvolvê-las internamente. A venda de patentes e o desenvolvimento tecnológico são a principal fonte de rendimento das companhias que vendem as suas ideias a grandes empresas com capacidade de recorrer a serviços de *outsourcing*.

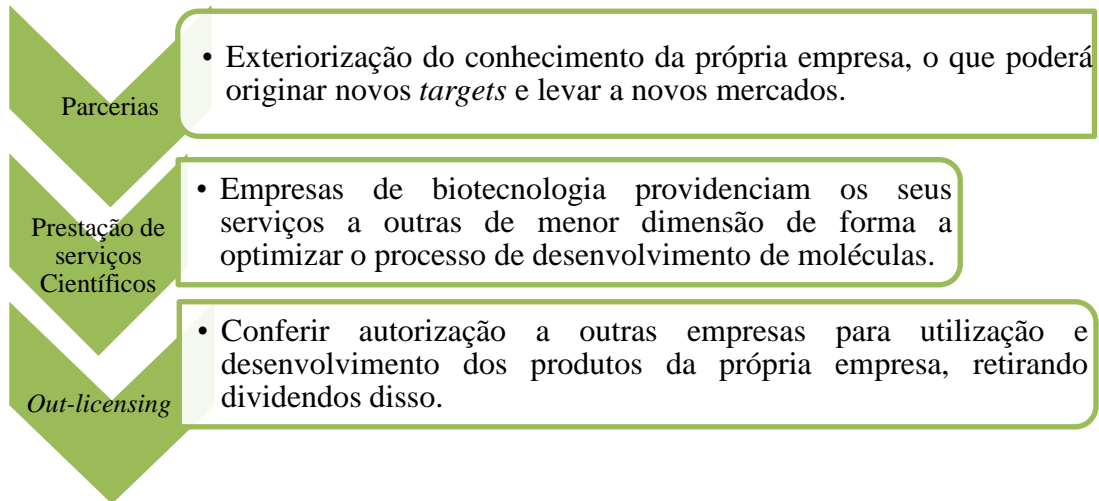


Ilustração 5 - Medidas compreendidas na implementação do *Inbound Open Innovation*,

Adaptado de (Bianchi, M. et al.. 2011)

2. 1.3 *Coupled-process* – este processo caracteriza-se por conciliar os dois anteriores. Baseia-se no estabelecimento de cooperações com outras entidades, através da troca de conhecimento interno e externo, para que resultem novas ideias e novos conceitos que depois serão comercializados.

3. *Open Innovation vs Closed Innovation*

De acordo com (Chesbrough, H. 2006), existem duas perspectivas distintas relativamente à abordagem e desenvolvimento de novos projectos. Ainda segundo os mesmos autores, o conceito de *Closed Innovation* é aplicável a empresas que desenham, desenvolvem e comercializam os seus próprios projectos, desconsiderando fontes de inovação externas às próprias. O termo advém do facto de os projectos apenas terem uma via de entrada e saída durante o processo de Inovação.

Os autores Henderson & Cockburn (1993) relataram que este sistema de inovação acabava por ter inúmeras limitações, nomeadamente o facto de ser incapaz de prever o efeito que a utilização de *spillovers* – ideias, obtidas por companhias de mercados opostos às mesmas, que não dispõem de meios para as explorar – poderá gerar na economia da própria empresa.

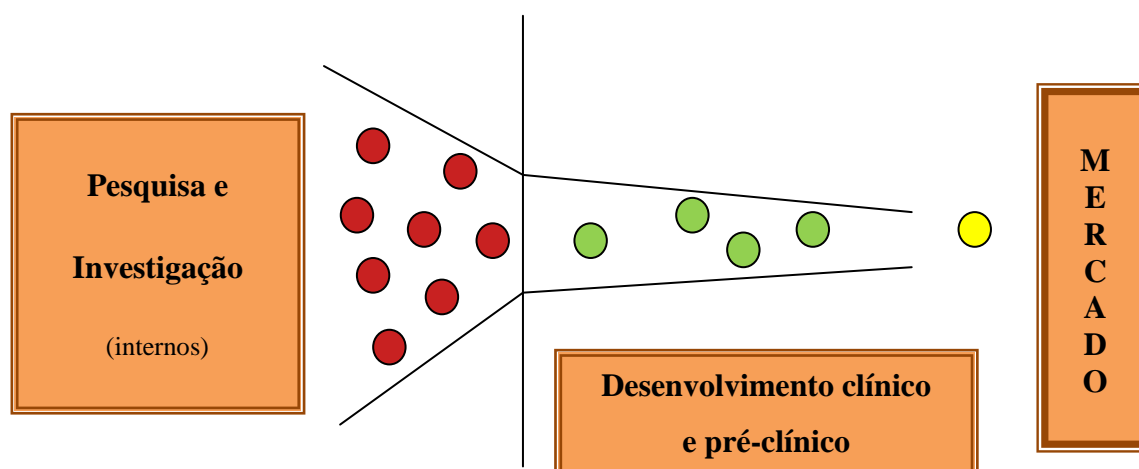


Ilustração 6 – Esquema ilustrativo de um sistema de *Closed Innovation*

Adaptado de: (Fontes, 2013)

A Figura 4 ilustra um modelo de *Closed Innovation*, caracterizado pela sua verticalidade, adotado essencialmente pelas grandes empresas que desenvolviam os seus

projectos de Inovação, protegidos pelas patentes, de forma autónoma introduzindo-os posteriormente no mercado. (Chesbrough, H. 2006)

Durante muitos anos, este conceito foi tido como o mais eficiente por parte dos gestores das grandes empresas ligadas à Indústria Farmacêutica e Biotecnologia, que de pronto investiram em redes de desenvolvimento e inovação a nível interno. Este desenvolvimento permitiu a muitas companhias farmacêuticas, descobrir e patentear novas moléculas para tratamento de doenças, ganhando elevadas quantidades de capital e fortificando uma posição no mercado. (Enkel, E. et al., 2009)

Apesar de atualmente existirem poucas empresas a utilizar o sistema de Inovação e Desenvolvimento completamente fechado, evoluções na área da Inovação – seccionamento/divisão de trabalhos devido à globalização, novas tecnologias que permitem colaboração através de distância geográfica, etc.. – levaram a uma maior abertura desses mesmos processos. (Huizingh, E. 2011)

Henry Chesbrough (2003) e (2006) apresenta ainda outra nova e remodelada perspectiva na abordagem a projectos de Inovação e Desenvolvimento. O conceito de *Open Innovation* baseia-se na capacidade de uma empresa considerar *inflows* de informação interna e externa de forma a obter um grau de inovação superior a nível interno.

Ao mesmo tempo que defendia que uma empresa deve estar aberta à inovação vinda do exterior (Ilustração 5) – considerando fontes de informação provenientes de outras empresas do mesmo ramo ou de ramos completamente diferentes – Henry Chesbrough (2003) afirmava que “nem todas as pessoas inteligentes trabalham para a mesma empresa, havendo necessidade de aceitar inovação proveniente de fontes internas e externas à empresa.”

Segundo (von Hippel, E. 1988), todas as classes funcionais pertencentes ao processo de Inovação e Desenvolvimento – investigador, fabricante, fornecedor e clientes – podem e devem interagir entre si de forma a surgirem novas ideias e novos conceitos, servindo então como fonte de inovação.

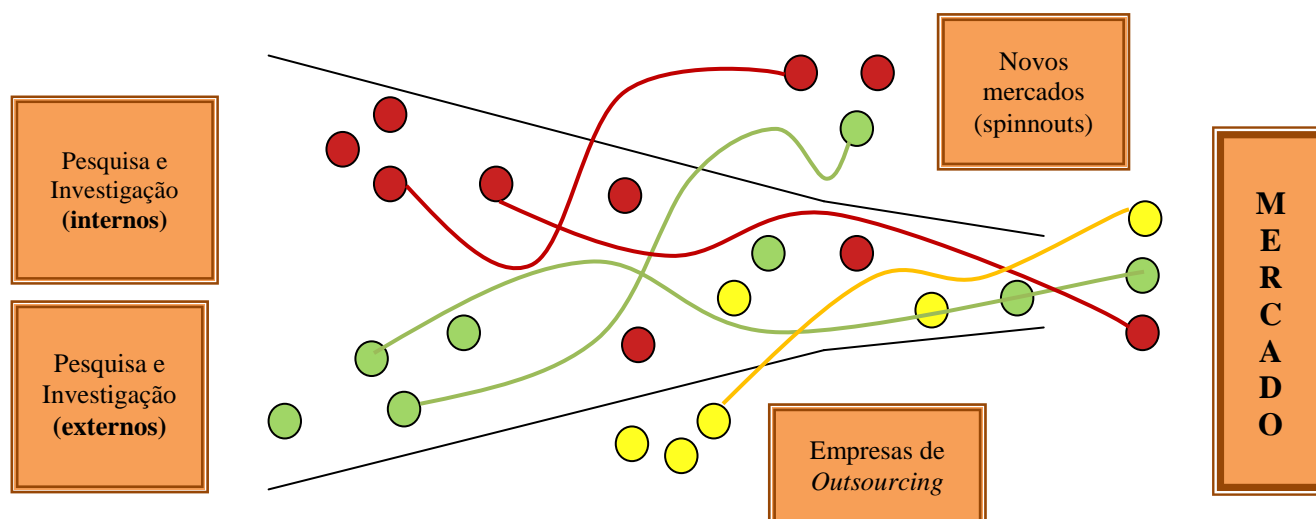


Ilustração 7 – Esquemática do processo de *Open Innovation*, avaliação do percurso dos projectos de Investigação e Desenvolvimento consoante a sua origem, externa ou interna à empresa.

Adaptado de: (Fontes, 2013)

Para além disto, Gassmann, O. et al. (2010) afirmaram que a cooperação com entidades externas a uma empresa é fulcral para aumentar os índices de inovação e reduzir o tempo de entrada dos produtos no mercado. Numa outra publicação, Enkel, E. et al. (2009) afirmaram que a Indústria entrou numa era de colaboração inter-organizacional e que as empresas que não adotarem esta filosofia irão enfrentar sérias desvantagens competitivas a nível de mercado. (Rosenberg, N., Steinmueller, W. E. 1988)

Sendo a *Open Innovation* um novo conceito, os estudos feitos para perceber o seu impacto na economia foram realizados em firmas que, de maneira bem-sucedida, o adotaram. É importante referir que as conclusões tiradas a partir destes estudos podem não ser aplicáveis em todas as empresas. (Huizingh, E. 2011)

Muitas indústrias de Investigação e Desenvolvimento, ligadas ao ramo farmacêutico, estabeleceram inúmeros protocolos com universidades, sendo estas uma excelente fonte de inovação externa para a Indústria Farmacêutica que poderá avaliar, comercializar e valorizar. (West, J., Bogers, M. 2013) Em 1988, Eric von Hippel identificou como fontes externas de conhecimento:

- Fornecedores e clientes
- Empresas inseridas no mesmo sector
- Universidades
- Laboratórios privados e estatais
- Outros países

Enkel, E. et al. (2009), consideraram ainda como fonte fulcral de inovação, empresas pertencentes a outras indústrias, visto a recombinação de ideias, conceitos e tecnologias ser um processo fulcral para a Inovação e Desenvolvimento.

Como forma de resumo, a Tabela 4 apresenta uma comparação entre os dois *business models* abordados até agora, sendo importante ressaltar a diferença da abordagem relativamente à gestão da propriedade intelectual – patentes.

Closed Innovation	Open Innovation
Melhores especialistas da área pertencem à empresa.	O conhecimento dos trabalhadores que não pertencem à empresa é fulcral.
I&D e produção de fármacos é restrita à empresa	I&D externos podem constituir vantagem e permitem o acesso a novos mercados
Resultados da I&D internos são comercializados exclusivamente pela própria companhia	I&D internos não são necessários para obtenção de lucros
Criar, desenvolver e comercializar ideias primeiro que a concorrência para obter a liderança do mercado	Obter o melhor rendimento de ideias externas e internas para obter liderança do mercado
Estabelecer patentes de forma que a concorrência não retire dividendos da nossa I&D	Venda e Compra de patentes entre empresas consoante o <i>business model</i>

Tabela 4 – Quadro comparativo entre *Closed Innovation* e *Open Innovation*.

Adaptado de : (Fontes, R. 2013); Fonte: (Chesbrough, H. 2003)

Anos após a introdução desta nova ideia para a Inovação e Desenvolvimento do sector Industrial, Henry Chesbrough (2006) constatou que muitas empresas abandonaram o processo vertical de Inovação – *Closed Innovation* – para dar lugar ao processo horizontal, onde se estabelecem redes de Desenvolvimento entre empresas de diferentes sectores.

4. Open Innovation na Indústria Farmacêutica

Como foi referido anteriormente, o investimento em Inovação e Desenvolvimento tem vindo a ser cada vez maior a nível europeu e mundial, sendo que o sector Industrial Farmacêutico representa uma grande parte desse mesmo investimento. Segundo (European Commission, 2009), o ramo farmacêutico representa 18.3% de todo o investimento em Investigação e Desenvolvimento, o que reforça a importância do mesmo dentro do sector industrial.

Considerando que o rácio entre o investimento realizado e os frutos obtidos tem vindo a ser cada vez menor, Henry Chesbrough (2011) alertou para a necessidade de esta indústria rever os seus processos de inovação, muito presos ainda aos tradicionais *blockbusters* – segundo o mesmo autor, são medicamentos que, após aprovação e entrada no mercado, geram vendas superiores a 500 milhões de dólares americanos - responsáveis por originar lucros colossais para estas companhias.

Para além disto, Henry Chesbrough (2011) afirma ainda que muitas companhias bio-farmacêuticas desviaram os seus *targets* de inovação para fármacos capazes de tratar doenças que alberguem uma elevada quantidade de pessoas, pondo de parte as necessidades de populações menores de pacientes. A produção genérica de fármacos é também apontada como um reflexo de um modelo de inovação vertical, muito praticado neste sector.

No entanto Bianchi, M. et al. (2011), numa análise a vários outros estudos, considerou que a indústria bio-farmacêutica dispõe de condições específicas que permitem a aplicação do modelo de gestão *Open Innovation*. Dentro destas condições, o autor destacava o elevado grau de tecnologia utilizado em projectos de inovação extremamente complexos, a disponibilidade de peritos altamente qualificados pertencentes a companhias não farmacêuticas tradicionais e competências requeridas e o grande fluxo de relações existentes entre as empresas, faculdades e outros centros de pesquisa.

Relativamente ao modelo de gestão e parcerias estabelecidas pelas empresas bio-farmacêuticas, podemos constatar que este varia consoante a fase de Investigação e

Desenvolvimento da molécula, isto porque são empresas com investimentos elevados em produtos de sucesso, muitas vezes, imprevisível. (Bianchi, M. et al., 2011)

Segundo o estudo de Bianchi, M. et al. (2011) foram identificadas várias companhias bio-farmacêuticas que, tendo adotado a *Open Innovation*, assumiram várias condutas que sugerem a emergência deste novo modelo de gestão, nomeadamente:

- Medidas para melhoramento das relações com companhias externas relativamente aos processos *Inbound* e *Outbound* da *Open Innovation*.
- Orçamento destinado à manutenção dessas relações
- Avaliação periódica dos processos internos da própria empresa de forma a obter uma melhoria dos mesmos.

Atualmente, as empresas farmacêuticas multinacionais recorrem, cada vez mais, a indústrias de menor envergadura de forma a utilizar fontes externas de conhecimento e novas ideias que permitam o acesso a novas tecnologias e novos *targets* de Investigação e Desenvolvimento para posterior acesso a novos mercados que permitam a expansão da própria empresa. (Hunter, J. 2010)

Segundo (Schuhmacher, A. et al. 2013), algumas companhias farmacêuticas preenchem as lacunas dos seus projectos de I&D através da compra de propriedade intelectual a outras companhias, ou através da compra dessas mesmas companhias. Por outro lado, outras empresas preferem exteriorizar as suas descobertas devido a não possuírem condições monetárias para desenvolver ainda mais os seus projectos ou por uma questão de escassez das suas *pipelines*.

Companhia	Total de vendas em 2011 (milhões de US\$)	Despesa em I&D em 2011 (milhões de US\$)	Rácio de I&D (%)	Número total de projectos I&D	Número de projectos adquiridos a outra empresa	Número de projectos patenteados utilizados	Publicações com faculdades	Gestão de Inovação
Amgen	15.582	3151	20.22	62	24	8	n.a.	Interna
Astrazeneca	33.591	5523	16.44	102	30	28	116	Interna
BI	17.500	3344	19.10	56	0	10	n.a.	Interna
BMS	21.244	3604	16.96	103	42	19	n.a.	Interna
Eli Lilly	24.286	5021	20.67	101	15	17	82	Externa
GSK	43.396	5007	14.24	241	22	83	141	Externa
Merck & Co.	48.047	7742	16.11	113	34	27	179	Interna
Novartis	58.566	9239	20.78	176	28	44	202	Interna
Pfizer	67.425	9112	15.78	143	53	15	176	Interna
Roche	45.772	8688	18.98	143	47	33	182	Interna
Sanofi	44.387	8903	20.06	116	39	54	76	Interna
Shire	4.263	771	18.08	19	n.a.	n.a.	n.a.	Externa
Takeda	16.099	3264	20.35	65	19	32	106	Externa

Tabela 5 – Dados relativos à I&D estabelecidos por algumas das principais empresas farmacêuticas, bem como o nível de cooperação com entidades externas e modelo de *Open Innovation* adaptado.

Adaptado de (Schuhmacher, A. et al. 2013)

A partir da análise da Tabela 5, que compreende as maiores empresas multinacionais farmacêuticas, podemos concluir que as *pipelines* destas companhias se encontram repletas de projectos de Investigação e Desenvolvimento provenientes de fontes externas à empresa. Schuhmacher, A. et al. (2013) observaram que as companhias possuidoras de linhas de Investigação e Desenvolvimento onde 50% dos projectos provêm de fonte externa, apresentaram factorações superiores no final do ano.

Apesar disto, grande parte das empresas continua a assumir uma postura introvertida relativamente ao *Open Innovation* como modelo de gestão da empresa. Estas empresas centram-se numa maior utilização de tecnologias e conhecimento, provenientes das próprias, como fonte principal de projectos de inovação. (Schuhmacher, A et al. 2013)

Podemos ainda confirmar que grande parte das empresas mencionadas na Tabela 5 utiliza como fonte de inovação, métodos provenientes de processos internos. Apesar disto, é possível notar que algumas empresas começam adotar uma postura diferente, privilegiando as fontes externas como fonte potencial de inovação.

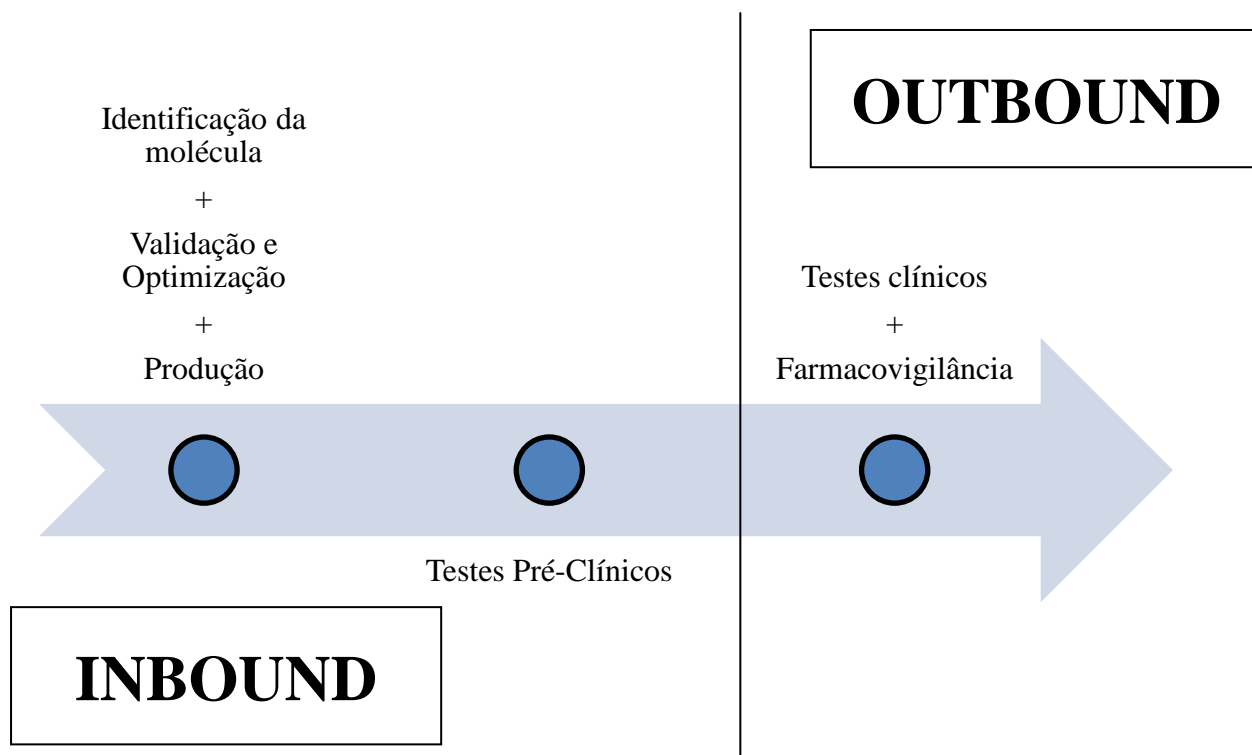


Ilustração 8 – *Inbound e Outbound Open Innovation* no processo de desenvolvimento de fármacos.

Segundo o estudo de Bianchi, M. et al. (2011), relativamente ao tipo de *Open Innovation* utilizado pelas maiores companhias farmacêuticas, podemos identificar que a vertente *Inbound* ocorre geralmente nas fases iniciais do desenvolvimento do medicamento até aos ensaios Pré-Clínicos. Assim, as empresas bio-farmacêuticas de menor dimensão e que não possuam as condições necessárias à execução deste tipo de ensaios estabelecem protocolos com outras companhias de maior dimensão para a realização dos mesmos. Isto permite não só o desenvolvimento do projeto em questão, como também da própria empresa pois acaba por, indiretamente, ter contacto com tecnologia mais avançada e especialistas da área em questão.

Por outro lado, a vertente *Outbound* é mais utilizada após a autorização para a realização dos ensaios clínicos. Nesta fase, as companhias bio-farmacêuticas podem exteriorizar a sua inovação, com maior segurança, para que outras empresas possam ter acesso à mesma.

Apesar do descrito acima, torna-se preponderante referir que ambas as vertentes de *Open Innovation* podem ocorrer mais tarde ou mais cedo, no processo de produção

de medicamentos. A exteriorização da inovação pode ocorrer antes da realização dos ensaios pré-clínicos, da mesma maneira que pode ocorrer *in-licensing* – parceria entre duas empresas com objetivo comum, a pesquisa e desenvolvimento de um produto e consequente distribuição, gerando dividendos para ambas – de moléculas que já estejam a ser testadas em seres humanos. (Bianchi, M. et al. 2011)

4. 1 Exemplos na Indústria Farmacêutica

Desde o ano de 2003, após a primeira referência de Chesbrough à *Open Innovation*, que a Indústria Farmacêutica tem revisto os seus processos de Inovação e Desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas, de forma a conseguir otimizar e consolidar os mesmos, tornando-os mais rentáveis.

Assim, foram muitas as empresas farmacêuticas que tomaram medidas internas de forma a manter os seus índices competitividade à altura daquilo que o mercado exige. Embora seja difícil encontrar empresas da Indústria Farmacêutica que recorram apenas à *Open Innovation*, é possível depreender que muitas das medidas que estas adotam, apontam nesse sentido.

Foi por volta do ano de 2001 que a empresa Eli Lilly apresentou um conceito completamente inovador entre as empresas ligadas ao ramo farmacêutico – *InnoCentive* - uma *homepage* desenhada para exposição e resolução dos desafios que a implementação de um modelo de Investigação e Desenvolvimento mais aberto, tal como defendido pelo modelo de *Open Innovation* proposto por Chesbrough, exige. Tudo com o intuito de formar uma rede de companhias farmacêuticas capazes de resolver essas mesmas problemáticas. (Schuhmacher, A. et al., 2013)

Para além disto, a Lilly e a Pfizer foram pioneiras na forma de tratar a sua propriedade intelectual, através da criação de bases de dados repletas de informação acessível tanto às faculdades como a outras organizações. (Hunter, J. 2010)

A criação da *Sage Bionetworks* em 2009 foi outro exemplo da *Open Innovation* na medida em que esta base de dados permite a investigadores de todo o mundo colocar

e pesquisar informação científica. Este projeto foi levado a cabo pela farmacêutica multinacional Merck.

A GlaxoSmithKline anunciou a construção de um parque para as biociências onde as empresas estabelecidas teriam acesso a conhecimento, tecnologia e equipamentos especializados para uma melhor realização do seu trabalho. (Hunter, J. 2010)

Em 2007, a GSK lançou o Centro de Excelência para a Descoberta Externa de Fármacos (*Center for Excellence for External Drug Discovery*), destinado a facilitar as relações da empresa com parceiros externos, ao mesmo tempo que fechou centro de Pesquisa e Desenvolvimento da própria empresa na Europa.

Por seu turno, a Pfizer reduziu o seu orçamento para Pesquisa e Desenvolvimento e estabeleceu, em 2010, centros para a inovação na terapêutica com o intuito de estabelecer mais relações com instituições académicas.

Finalmente, podemos destacar a Boehringer Ingelheim e a Novartis como dois exemplos de companhias que ainda desenvolvem os seus projectos através de fontes maioritariamente internas, complementadas por atividades de *in-licensing*, protocolos e parcerias com universidades e instituições académicas.

5. Indústria-Universidade: uma relação de simbiose

Perante as dificuldades já identificadas ao longo deste trabalho, os administradores de empresas ligadas à indústria farmacêutica têm visto nas faculdades uma potencial fonte de Inovação. Este facto levou a que muitas empresas farmacêuticas estabelecessem inúmeros protocolos com faculdades. Tal advém da vontade das indústrias farmacêuticas em diminuir as despesas com a Investigação e Desenvolvimento de novas moléculas e aumentar a rentabilidade destes processos. (Jarvis, L. 2012)

Algumas companhias farmacêuticas ainda têm como modelo de gestão preferencial o *Closed Innovation*, preferindo desenvolver os seus próprios projectos a partilhá-los com faculdades ou com a comunidade científica. Esta problemática pode terminar um projeto devido à falta de condições monetárias, pode ainda levar à eliminação de departamentos específicos de Investigação e Desenvolvimento com consequente despedimento de pessoal qualificado e perda da tecnologia envolvente. (Huryn, D. M. 2013)

De forma a otimizar o uso do conhecimento existente e responder às maiores problemáticas que o desenvolvimento da saúde envolve, a EFPIA defende que uma relação mais próxima dos parceiros académicos é fulcral. (Gottwald, M. 2011)

Huryn, D. M. (2013) refere ainda que cada vez mais indústrias farmacêuticas defendem a ideia de que a amplitude do conhecimento associada a uma maior flexibilidade, se revelam vantajosas comparativamente ao conhecimento aprofundado apenas numa área especializada, podendo traduzir-se em dividendos superiores para o ramo da Indústria no geral.

5.1 *Guidelines* para uma relação de sucesso

É indiscutível que a relação Indústria-Universidades baseia-se numa simbiose onde são misturadas as características de cada uma.

Relativamente à Universidade, ocorre o exercício da Descoberta em relação a novos *targets* - da vanguarda do mundo científico - ao mesmo tempo que surge a possibilidade de acesso a tecnologia de ponta e partilha de conhecimento com profissionais da área correspondente. Por outro lado, as Indústrias vêem uma oportunidade para a diminuição dos custos associados à Investigação e Desenvolvimento associada a uma fonte de inovação externa, da qual poderão surgir novos conceitos ou desenvolvimento das técnicas correntemente aplicadas.

Para que tal ocorra, é extremamente necessário que ambas as partes tenham a capacidade de ultrapassar diferenças existentes (Figura 9) e uma capacidade de diálogo próxima para garantir que estão em sintonia. Muitas universidades estabeleceram, como fulcrais ao seu desenvolvimento e desenvolvimento dos seus alunos, inúmeros protocolos com indústrias e formaram grupos de estudantes com contactos prévios com a Indústria, de forma a mediar e potenciar esta relação. Estes factos tornam as universidades numa atração ainda maior para algumas indústrias. (Belfield, H., Edmondson, G. 2012)

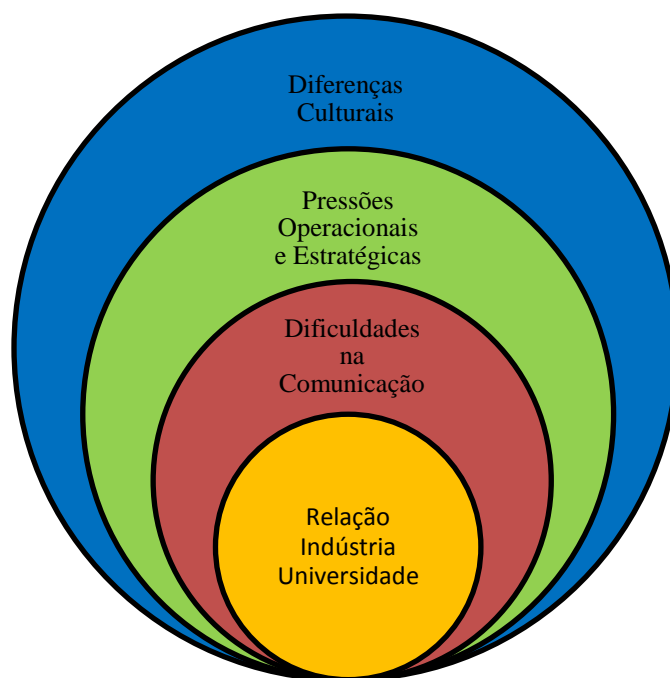


Ilustração 9 – Possíveis Barreiras existentes numa relação entre Indústria e Universidades

Adaptado de: Gottwald, M. (2011)

Segundo a mesma publicação, estes entraves na relação Indústria-Universidades podem ser ultrapassados através:

- Estabelecimento de parcerias a longo prazo que permitem uma maior estabilidade no processo de investigação, focando-se na capacidade inovadora e na elevada criatividade das faculdades para trazer novos produtos ao mercado.
- Atribuição de liderança e confiança à faculdade, de forma a transmitir à comunidade académica o sucesso desta relação e para que se recrutem, cada vez mais, pessoas interessadas no projeto e com experiência na área da indústria.
- Procurar objetivos em comum de forma a constituir novos projectos e novas colaborações.

- Formar grupos de pessoas capazes de procurar novos objetivos e que tenham facilidade em atravessar as barreiras da universidade de forma a atrair mais e melhores projectos.
- Divisão de benefícios entre as duas partes.
- Diálogo muito frequente entre ambas as partes que promova o cruzamento de ideias e conceitos pré-existentes bem como a criação de novos.
- Não deverá haver necessidade de proteção da propriedade intelectual resultante da parceria por parte das faculdades, pois o mais importante é o conhecimento que surge da mesma e não os dividendos que se podem extrair desse mesmo conhecimento.
- As indústrias participantes não deverão esperar resultados rápidos com elevados lucros imediatos. É necessário ter como foco principal a qualidade do trabalho desenvolvido ao invés da quantidade do mesmo.
- Atribuição de um estatuto de responsabilidade social às universidades. As parcerias vão muito para além da cooperação entre as duas entidades, há que responder aos desafios e pressão impostos constantemente pela sociedade.

Conclusão

Após a realização desta monografia, foi possível identificar um leque de adversidades com as quais o setor farmacêutico se tem vindo a depara. É inegável que as dificuldades pelas quais a Indústria Farmacêutica atravessa no presente, como reflexo da economia mundial, obrigaram os administradores das empresas correspondentes a uma adaptação a esta nova fase. Para tal, têm vindo a ser tomadas várias medidas de contenção dentro das próprias empresas.

Dentro destas adversidades é possível identificar o menor investimento em Investigação e Desenvolvimento, a escassez de *pipelines* que permitam uma atividade de investigação sustentável, a produção de moléculas genéricas, o aparecimento de economias emergentes e a existência de mercados paralelos que alteram o investimento das grandes empresas na investigação.

O desenvolvimento pré-clínico de fármacos ocorre na etapa que antecede a sua utilização em seres humanos. São realizados vários tipos de testes para avaliação das características e resposta do fármaco, com o forma de simular a sua efectividade num organismo humano. Estes são realizados segundo normas de práticas laboratoriais previamente estabelecidas GMP – *Good Manufacturing Practices*.

Dentro dos tipos de testes utilizados nesta avaliação podemos distinguir ensaios *in-silico*, que utilizam sistemas informáticos para estabelecer uma relação entre a estrutura do fármaco e a atividade correspondente. ensaios *in-vitro*, baseados em ensaios laboratoriais com utilização de tecidos vivos ou tecnologias que mimetizem condições biológicas, ensaios *in-vivo*, onde ocorre a administração do potencial fármaco em animais de acordo com códigos de ética conhecidos.

Após a realização destes ensaios, a companhia deverá apresentar os resultados obtidos a uma das autoridades competentes que, após avaliação, poderá autorizar o início da realização de ensaios em seres humanos.

O processo de desenvolvimento pré-clínico de fármacos é um processo marcado por várias etapas fulcrais para o seu desenvolvimento, conceção e estabelecimento de perfis de segurança e toxicidade. Este envolve investimentos muito elevados pelo que

torna-se essencial a diminuição dos custos associados de forma a aumentar a sua rentabilidade.

Muitas empresas farmacêuticas têm vindo a alterar o seu modelo de gestão de forma a estar em contacto com as demais empresas do sector industrial através do *Open Innovation*. Este modelo de gestão centra-se no estabelecimento de parcerias com outras entidades para que o processo de desenvolvimento de fármacos se torne mais rentável e para que a propriedade intelectual resultante esteja acessível à comunidade científica.

Para além de promover uma maior interação entre as empresas, esta ideia defende que a propriedade intelectual – projectos de Investigação e Desenvolvimento - deverá assumir um carácter comutativo, através de vendas e aquisições entre as companhias, para exponenciar a Inovação decorrente destes mesmos projectos.

Conclui-se então que as empresas que têm o *Open Innovation* como modelo de gestão principal, uma empresa podem considerar novas fontes de inovação e alargar os seus horizontes a novos mercados. É possível identificar ainda como fontes externas de inovação os fornecedores e clientes, empresas do mesmo sector ou não, centros de investigação privados e a deslocação para diferentes países.

Apesar dos estudos realizados indicarem que este conceito terá grande impacto na economia mundial, ainda não está completamente demonstrada a sua eficácia nas pequenas e médias empresas.

Muitas companhias farmacêuticas têm vindo a assumir esta nova vertente – *Open Innovation* – sendo considerável o número de companhias que investem em projectos previamente estabelecidos por outrem, através da compra de patentes.

A informação pode então sofrer vários fluxos entre as várias empresas, através de fenómenos de *outsourcing/in-licensing*, dando origem a uma nova classificação. Os fenómenos de Inbound e Outbound *Open Innovation* descrevem estes mesmos fluxos que a informação sofre e são verificados em todo o processo de produção de medicamentos.

Ainda assim, muitos autores consideraram que o *Inbound Open Innovation* é utilizado com maior recorrência na fase pré-clínica do desenvolvimento de fármacos, ao contrário do *Outbound Open Innovation* que assume maior ênfase na fase clínica do

desenvolvimento. Apesar disto, ambos os processos podem aparecer em fases mais precoces ou tardias da produção do medicamento, dependendo das características do projeto e da empresa.

A abertura para com as faculdades é outro exemplo de *Open Innovation* indicado por muitos dos autores referidos. Esta relação tem se vindo a revelar extremamente produtiva, sendo uma das medidas tomadas pelas companhias farmacêuticas para contornar a crise em lugar do despedimento de pessoal qualificado e encerramento de laboratórios de Investigação e Desenvolvimento.

Para além disto, esta relação resulta numa diminuição de custos para muitas empresas ao mesmo tempo que confere credibilidade às instituições académicas que nela participam. A relação entre a Indústria Farmacêutica e as Universidades permite ainda o acesso à vanguarda do conhecimento científico e à tecnologia mais avançada para que se atinjam os resultados pretendidos.

Em suma, a abertura de uma empresa relativamente ao meio que a rodeia, poderá se traduzir num aumento de produção e lucro, derivados de uma maior acessibilidade a fluxos de conhecimento e tecnologias, fulcrais para manter os índices de competitividade elevados.

Bibliografia

- Achilladelis, B., Antonakis, N. (2001). "*The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry*" *Research Policy*, 30(4), 535–588.
- Baciu, A. et al. (2006), "*The Future of Drug Safety Promoting and Protecting the Health of the Public*", 2, pp. 1-16
- Belfield, H.; Edmondson, G. (2012). *Making Industry-University partnerships work*. Science Business Innovation Board AISBL, pp. 1–52.
- Bianchi, M., et al (2011). "*Organisational modes for Open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: An exploratory analysis.*" *Technovation*, 31(1), 22–33.
- Carvalho, L. (2007) "*Inovação e I & D na Indústria Farmacêutica Portuguesa - Caso Bial*", FEUP, pp.60-63,.
- Chesbrough, H. et al (2006) "*Open Innovation: Researching a New Paradigm.*" Oxford Vol. 17, pp. 334–335
- Chesbrough, H. (2003) "*Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology.*" Cambridge, M.A., Harvard Business School Publishing
- Chesbrough, H. (2006) "*Open Innovation: A New Paradigm for Understanding Industrial Innovation*", pp. 1-16
- Chesbrough, H. (2011) "*Pharmaceutical Innovation Hits the Wall: How Open Innovation Can Help.*"
<http://www.forbes.com/sites/henrychesbrough/2011/04/25/pharmaceutical-innovation-hits-the-wall-how-open-innovation-can-help/>
- David, P., Hall, B. (2005). "*Is Public R&D a Complement or Substitute for Private R&D? A Review of the Econometric Evidence*".

- Davis, P. (2013) "*Beyond the Patent Cliff — Signs of Recovery in Biopharma 's Key Findings*", pp.1-8
- DiMasi, J. (2002) "*The Value of Improving the Productivity of the Drug Development Process*", *PharmacoEconomics*, 20(3).
- EFPIA. (2008) "*Making sense of animal research*", pp. 1-16
- EFPIA. (2010) "*The Pharmaceutical Industry in Figures*", *The Pharmaceutical Industry in Figures 2010*, pp. 1-40.
- EFPIA. (2013) "*The Pharmaceutical Industry in Figures*", *The Pharmaceutical Industry in Figures 2013*, pp.1-28.
- Ekins, S., et al. (2007) "*In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling*", *British journal of pharmacology*, 152(1), 9–20.
- Enkel, E., et al. (2009) "*Open R&D and open innovation: exploring the phenomenon.*", *R&D Management*, 39(4), 311–316.
- European Commission (2009) "*The 2009 EU Industrial R&D Investment Scoreboard*", pp. 5-7
- Fontes, R. (2013) *A Open Innovation e o Projecto Open PT - As raízes da investigação positiva.*
- Grynkiwicz, G., Brodniewicz, T. (2010). "*PreClinical Drug Development - Mini Review*", 67(6), 578–585.
- Gassmann, O., et al. (2010) "*The future of open innovation*", *R&D Management*, 40(3), 213–221.
- Giambrone, A. (2013) "*Jumping Off the Patent Cliff ... and Surviving By*", pp.1-2.
- Gleeson, M. (2011) "*In-Silico ADME Models: A General Assessment of their Utility in Drug Discovery Applications*", *Current Topics in Medicinal Chemistry*, Vol . 11., pp. 358-381

- Gottwald, M. (2011). "*Partnering with academia in pharmaceutical industry – Recent trends / The Innovative Medicines*", EFPIA.
- Guimarães, S. et al. "*Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*", 5^a Edição. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN: 9720060298
- Henderson, R., Cockburn, I. (1993) "*Scale, Scope and Spillovers: The determinants of research productivity in the Pharmaceutical Industry*", Cambridge, M.A., pp.1-7
- Huizingh, E. (2011) "*Open innovation: State of the art and future perspectives*", Technovation, 31(1), pp.2–9.
- Hunter, J. (2010) "*Is the pharmaceutical industry open for innovation?*", Nature Reviews Drug Discovery, Vol.9., (2) pp.87-88
- Hurn, D. M. (2013) "*Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths*", ACS Medical Chemistry Letters, /4) pp.313–315.
- IMAP Report (2011) "*Pharmaceuticals & Biotech Industry Global Report — 2011 Our formula for cross-border*". IMAP's Pharma & Biotech Industry Global Report, pp.1-44
- Jarvis, L. (2012) "*Pharmaceuticals: Companies will focus on external partnerships to improve productivity*", Chemical & Engineering News, Vol. 91, (2) pp. 12
- Kumar, B. M. (2011) "*Risks and Benefits of Conducting Preclinical Studies in the Global Setting*", pp. 2
- Li, A. P. (2005) "*Preclinical in vitro screening assays for drug-like properties*", Drug Discovery Today, 2(2), pp.179–185.
- Rosenberg, N., Steinmueller, W. E. (1988) "*Why are Americans Such Poor Imitators?*" The American Economic Review, 78(2), pp.229–234.
- Schuhmacher, A., et al. (2013) "*Models for open innovation in the pharmaceutical industry*", Drug Discovery Today.

Scott, A. (2013) "*Europe: Economy And Chemical Industry Are Expected To Stagnate*", Chemical and Engineering News, Vol.91, p.13.

Von Hippel, E. "*The Sources of Innovation*", New York, 1988: Oxford University Press.

West, J., Bogers, M. (2013) "*Leveraging External Sources of Innovation : A Review of Research on Open Innovation*", Journal of Product Innovation Management, pp.1–52.

White, A. (2012) "*In silico ADMET models: is the future really bright?*", Drug Dsccovery Today