3. Base biotecnológica no Brasil desafios e nichos estratégicos

Leonardo Batista Paiva
Leonardo Costa Ribeiro

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

PAIVA, L.B., and RIBEIRO, L.C. Base biotecnológica no Brasil: desafios e nichos estratégicos. In: GADELHA, C.A.G., GADELHA, P., NORONHA, J.C., and PEREIRA, T.R., eds. *Brasil Saúde Amanhã: complexo econômico-industrial da saúde* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2017, pp. 89-132. ISBN: 978-65-5708-092-4. <https://doi.org/10.7476/9786557080924.0005>.

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

BASE BIOTECNOLÓGICA NO BRASIL: DESAFIOS E NICHOS ESTRATÉGICOS

Leonardo Batista Paiva

Leonardo Costa Ribeiro

Com o intuito de delinear um cenário do desenvolvimento tecnológico para o período de 2014 a 2030, desenvolvemos uma análise prospectiva para o setor da biotecnologia em saúde. Tal análise se pautou em dados empíricos, em algumas metodologias publicadas em artigos científicos e em entrevistas com especialistas da área. Para seu desenvolvimento, iniciamos com um panorama geral do sistema nacional de inovação em biotecnologia, abordando tanto o cenário mundial quanto o nacional, identificando suas peculiaridades, o que é apresentado na primeira seção do texto, “Panorama geral do Sistema Nacional de Inovação (SNI)”.

Na segunda seção, “Políticas para biotecnologia”, listamos e caracterizamos as principais políticas públicas desenvolvidas nos últimos anos para incentivo e construção tecnológica da biotecnologia em saúde no Brasil.

Na terceira seção, “A dinâmica de inovação tecnológica em biotecnologia”, identificamos tal dinâmica por meio da análise das patentes depositadas no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), tendo em vista uma leitura do cenário nacional e da forma como as tecnologias internacionais nele estão se inserindo. Para uma leitura do cenário internacional e do modo como o Brasil nele se insere, fizemos duas análises: na primeira, tomando como base as patentes depositadas no United States Patent and Trademark Office (USPTO), visamos a construir as matrizes de interação entre ciência e tecnologia e seu recorte para a biotecnologia em saúde; na segunda, além das patentes depositadas no USPTO, identificamos os artigos científicos indexados no Institute for Scientific Information (ISI) e citados nessas patentes, tendo em vista a caracterização das redes globais de inovação.

Na quarta seção, “Tendências tecnológicas, lacunas, desafios e potencialidades”, identificamos os estágios atuais de desenvolvimento das principais tecnologias para biotecnologia em saúde e traçamos a perspectiva de desenvolvimento dessas tecnologias ao longo do tempo.

Na última seção apresentamos nossas conclusões e recomendações.

Panorama Geral do Sistema Nacional de Inovação (SNI)

Diversos estudos teóricos e práticos têm indicado a crescente importância da inovação para a sobrevivência e o crescimento das firmas no cenário econômico atual, e, como decorrência, a grande influência que a inovação tem exercido na definição da distribuição da riqueza mundial e na hierarquia econômica entre os países. Nesse contexto, a biotecnologia ganha especial relevância devido à intensa

necessidade de inovações tecnológicas para seu desenvolvimento e também ao grande potencial econômico dos produtos biológicos no mercado mundial.

Inovação tecnológica em biotecnologia aplicada à saúde

A base teórica econômica para a inovação foi estabelecida por Schumpeter em sua obra *Teoria do Desenvolvimento Econômico*, de 1911. Schumpeter (1985) rompeu com a tradicional forma de pensar sobre o sistema econômico, em que este era avaliado somente em seu estado de equilíbrio, e postulou que a inovação é o fator que constantemente o retira desse estado, imprimindo-lhe uma dinâmica temporal.

A inovação é importante para a definição do cenário econômico porque atribui à firma inovadora um poder temporário de monopólio: enquanto se diferencia dos concorrentes por apresentar um produto ou processo produtivo exclusivo ela pode cobrar um “preço prêmio” (acima do mercado) por seu produto. Esse processo leva ao aumento do lucro da firma e a maior remuneração do capital investido. Dessa forma, estudar a distribuição da riqueza mundial entre as nações pressupõe estudar sua capacidade de inovação, pois esta, conforme a teoria de Schumpeter, é uma importante forma de apropriação de riqueza.

Na tipologia proposta por Schumpeter para a inovação, esta é classificada como incremental ou radical. As inovações incrementais representam uma alteração sobre uma tecnologia ou produto já conhecido e as radicais implicam uma ruptura com o estado da arte tecnológica da sua época.

Dado seu caráter inovativo e a necessidade de desenvolvimento tecnológico que pressupõem, os produtos biológicos podem ser classificados como inovações radicais, de sorte que, em geral, toda a cadeia do processo inovativo será percorrida até a entrada do novo produto ou processo no mercado, geralmente tida como a culminância de um processo de inovação.

Nas áreas da bioquímica e biológica, a proteção intelectual por meio do registro de uma patente é um dos caminhos, com resultados efetivos, pelos quais as empresas optam por proteger o seu desenvolvimento tecnológico. E como essa proteção é um passo intermediário do processo inovativo, uma análise do depósito de patentes permite inferir, de forma probabilística devido às incertezas desse processo, perspectivas de futuro para o mercado em análise, tais como empresas potencialmente entrantes no mercado, países líderes em tecnologia etc., a curto ou médio prazo.

Panorama global dos SNIs

No cenário de alta importância do desenvolvimento tecnológico para a definição do desenvolvimento econômico das nações e da alta intensidade tecnológico envolvida no desenvolvimento dos produtos biológicos, uma análise da situação atual do mercado relacionado a esses produtos ganha relevância. É necessário também avaliar se haveria nesse mercado especificidades que o diferenciariam dos demais mercados e o tornariam mais dependente de inovações.

Análise de mercado

Alguns trabalhos recentes (Reis, Pieroni & Souza, 2010; Reis, Landim & Pieroni, 2011) indicam que a indústria farmacêutica mundial está passando por uma fase de redução de margens de lucro,

devido à popularização dos medicamentos genéricos e à queda de produtividade observada nas atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D). Mesmo com o crescimento dos investimentos em P&D, o número de novos medicamentos registrados anualmente está em declínio. Outra característica desta fase é a expiração de patentes de medicamentos muito lucrativos, o que faz com que as empresas busquem outras fontes de receita.

Para a sustentabilidade a longo prazo da indústria farmacêutica nesse cenário, as empresas têm buscado produtos de maior valor agregado, como os de base biotecnológica. Esta fase, somada à demanda social, tem servido como um motivador de mercado para o crescente interesse das empresas farmacêuticas pelo desenvolvimento de produtos biotecnológicos.

Tal tendência de desenvolvimento interno em biotecnologia tem sido observada em diversos países. China, Índia e Israel, por exemplo, estão utilizando incentivos regulatórios, de financiamento e, mais amplamente, de política industrial, para se capacitarem na produção de medicamentos biológicos, em especial de biossimilares.

Segundo Reis, Pieroni e Souza (2010), com base em informações do Evaluate Pharma, o crescimento das vendas de biológicos foi de 17% entre 2002 e 2010, ao passo que o crescimento médio dos demais produtos farmacêuticos foi de 7%. Fazendo-se uma projeção com essa taxa de crescimento, espera-se que em 2016 os produtos biotecnológicos representem cerca de 21% das vendas. O indicador desse crescimento é o aumento do número de registros de novos produtos biológicos: em 2010, o registro de novos produtos biológicos nos Estados Unidos da América (EUA) representou 44% do total de registros novos, contra 35% em 2002.

Segundo Campbell (2011), grande parte do crescimento do mercado farmacêutico previsto para os próximos anos se deve aos países emergentes, em que está havendo maior inclusão de contingentes populacionais na demanda por produtos de saúde.

Espera-se que os medicamentos biotecnológicos passem de cinco para sete entre os dez produtos farmacêuticos mais vendidos. Entre eles, destacam-se os anticorpos monoclonais (Humira-adalimumabe, Avastin-bevacizumabe, Rituxan-rituximabe, Herceptin-trastuzumabe, Remicade-infliximabe), a proteína terapêutica Enbrel-etanercepte e a vacina antipneumocócica Prevnar13 (Evaluate Pharma, 2016; OECD, 2009).

Biossimilares

Outra peculiaridade do mercado de medicamentos biológicos é a questão dos biossimilares, que são os equivalentes aos genéricos dos produtos de origem sintética.

Apesar da equivalência entre os genéricos e os biossimilares, não é possível aplicar o mesmo arcabouço regulatório de registro e produção para ambos os tipos de medicamentos, devido à maior complexidade tecnológica do desenvolvimento dos produtos biológicos.

Embora tenham se esforçado, diversas agências regulatórias do mundo não conseguiram definir marcos regulatórios compatíveis entre si, o que gerou um tratamento heterogêneo para os biossimilares entre os países e, conseqüentemente, dificuldades em estabelecer intercambialidade entre os produtos.

Além disso, as altas barreiras à entrada no mercado, tais como dificuldades tecnológicas e o custo de desenvolvimento e produção de biotecnológicos, tendem a levar à redução do número de empresas e também do número de empresas de maior porte no mercado. Somando-se a isso a falta de garantia de intercambialidade, vê-se que nesse mercado, assim como no mercado de genéricos, não há, a médio prazo, tendência à competição por preços. O que pode tornar marca e credibilidade características importantes na concorrência entre as empresas no mercado biotecnológico (Ferman, 2010).

Marco regulatório para registro e produção de produtos biológicos

Para regular a produção e registro de produtos biológicos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou as novas resoluções de sua diretoria colegiada, RDC 55/2010 e RDC 17/2010, alterada pela RDC 33/2015. Com isso o Brasil entra no grupo dos poucos países que têm uma norma específica para produtos biológicos. A RDC 55/2010 da Anvisa possibilita duas vias para o registro de produtos biológicos: a via do desenvolvimento individual e a via de desenvolvimento por comparabilidade.

Nessas normas, a Anvisa não utiliza o termo biossimilar, mas sim produto biológico, em contraponto ao termo produto biológico novo. Conforme definido na norma, “produto biológico novo” é o “medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação”. “Produto biológico”, por sua vez, é definido como “medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação”.

Pela via do desenvolvimento individual, deve ser apresentado à Anvisa um relatório completo do medicamento, incluindo dados de caracterização do produto, descrição detalhada do processo produtivo, comprovação de segurança e eficácia clínicas demonstradas por meio de estudos não clínicos e clínicos. Nessa via pode haver flexibilidade, após análise do caso, quanto aos ensaios não clínicos e aos testes clínicos das fases 1 e 2, que podem ser dispensados ou simplificados. Mas os testes da fase 3 são sempre obrigatórios – com exceção para os casos de hemoderivados, vacinas e produtos com indicação oncológica – e devem demonstrar a não inferioridade, a equivalência clínica ou a superioridade em relação ao produto biológico novo.

Para o registro pela via de comparabilidade, por sua vez, exige-se a apresentação de dados que demonstrem a qualidade e a comparabilidade do produto não novo em relação ao produto biológico comparador. São necessários também estudos não clínicos de farmacodinâmica e toxicidade, e estudos clínicos de farmacocinética, farmacodinâmica e estudo pivotal de segurança e eficácia.

Apesar dos avanços representados pela publicação da RDC 55/2010, não foi observada tendência de crescimento do número de registro de produtos biológicos, resguardada a hipótese de que tenha havido desistência de registrar determinados produtos.

Na RDC 17/2010, alterada pela RDC 33/2015, dispõe-se sobre os requisitos mínimos a serem seguidos quando da fabricação de medicamentos, a fim de padronizar a verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos de uso humano durante as inspeções sani-

tárias. O título IV da norma reforça os pontos específicos sobre a fabricação de produtos biológicos no que se refere a pessoal, instalações, equipamentos e instalação para animais.

Ao contrário dos produtos farmacêuticos convencionais, que normalmente são fabricados e controlados com técnicas químicas e físicas reprodutíveis, a forma como os produtos biológicos são produzidos, controlados e administrados requer precauções especiais necessárias. Os produtos biológicos são fabricados com tecnologias que envolvem processos e materiais biológicos passíveis de variação. Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca e, portanto, a natureza dos subprodutos não é constante. Por essa razão, na fabricação de produtos biológicos é ainda mais fundamental o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF, durante todas as fases de produção.

Especificidades do panorama nacional do SNI

Será avaliado agora o cenário nacional do mercado relacionado à biotecnologia, observando-se suas especificidades em relação ao cenário mundial apresentado anteriormente. Por se tratar da área da saúde, não se pode deixar de lado a demanda social e o poder de compra do governo para atender a essa demanda e possibilitar o acesso da população a produtos biológicos.

Demanda social

Recentemente, tem-se observado a tendência de crescimento dos gastos com produtos biológicos nas compras diretas do Ministério da Saúde (Campbell, 2011; Calixto, 2010). Conforme Reis, Pieroni e Souza (2010), os gastos totais desse ministério têm tendido a crescer a uma taxa média de 17% ao ano, ao passo que a parcela de biológicos evoluiu 28% ao ano, em média.

Gráfico 1 – Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos. Brasil – 2005-2014

Fonte: elaboração própria com base em dados da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil, 2014).

Uma saída para a redução do preço desses medicamentos, que possibilitaria maior acesso da população, e também para aumento de sua oferta, seria sua produção local no Brasil.

Conforme Reis, Pieroni e Souza (2010), devido à baixa produção nacional de medicamentos biológicos, a crescente demanda por esses produtos está sendo suprida por importações. Os dados da balança comercial do complexo industrial da saúde brasileiro (Gadelha, 2009), apresentados no Gráfico 2, refletem numericamente essa tendência.

Gráfico 2 – Evolução da balança comercial da saúde. Brasil – 1996-2013 (em US\$ bilhões EUA)

Fontes: Reis, Pieroni & Souza, 2010 e Rede Alice/MDIC, 2014.

Na balança comercial de medicamentos (produtos acabados), destacam-se as importações de produtos de base biotecnológica, que cresceram a uma taxa média de 23% entre 1998 e 2011, alcançando mais de US\$ 4 bilhões nesse último ano, ao passo que a tendência de crescimento das importações de medicamentos como um todo é bem menor (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Evolução da balança comercial de medicamentos. Brasil – 1996-2013 (em US\$ bilhões EUA)

Fontes: Reis, Pieroni & Souza, 2010 e Rede Alice/MDIC, 2014.

No Gráfico 4 se apresenta o aumento das importações no período entre 1998 e 2010. As importações de produtos biológicos cresceram em média 37% ao ano, contra o aumento médio anual da ordem de 19% para os demais produtos farmacêuticos. Observa-se ainda que entre os dez principais produtos farmacêuticos com maior valor de importação, oito são produzidos por meio de rota biológica, processo produtivo que não se baseia somente em processos químicos convencionais, mas também envolve insumos biológicos.

Gráfico 4 – Importações de medicamentos. Brasil – 1998-2010

Fonte: Reis, Landim & Pieroni, 2011.

Compras governamentais

Com o intuito de aumentar o acesso da população a produtos biológicos e reduzir o déficit comercial, o governo brasileiro tem tomado medidas para promover o desenvolvimento da biotecnologia no país, dentre as quais a lei de compras públicas; a lista de produtos estratégicos do Ministério da Saúde; e as parcerias público-privadas para o desenvolvimento produtivo (PDPs).

Desde 2008, o Brasil tem construído um amplo marco legal e normativo para dar sustentabilidade à política de desenvolvimento e aumentar a competitividade da indústria brasileira. Dentre os instrumentos legais aprovados nesse contexto, vale ressaltar:

- 1) Portaria n. 374, de 28 de fevereiro de 2008 – Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde.
 - Objetivos específicos: destacam-se, no segmento farmacêutico, os de “estimular a internalização da produção de farmoquímicos e medicamentos de maior impacto para o Sistema Único de Saúde” e “modernizar os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais em termos tecnológicos e organizacionais e capacitá-los para estabelecer parcerias com o setor produtivo privado”.

- Diretrizes do programa: destacam-se o fortalecimento dos produtores públicos de medicamentos; o incentivo a parcerias entre os produtores públicos e a indústria privada; importações de produtos e insumos de uso em saúde estratégicos para o SUS; uso estratégico do poder de compra do Estado em articulação com políticas de fomento ao desenvolvimento industrial.
- 2) Decreto presidencial de 12 de maio de 2008 – Cria, no âmbito do Ministério da Saúde, o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde - GECIS, e dá outras providências.
 - 3) Portaria interministerial n. 128, de 29 de maio de 2008 – Estabelece diretrizes para a contratação pública de medicamentos e fármacos pelo Sistema Único de Saúde.
 - 4) Portaria n. 1.942 de 17 de setembro de 2008 – Aprova o Regimento Interno do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde – Gecis e institui o Fórum Permanente de Articulação com a Sociedade Civil.
 - 5) Lei n. 12.349, de 15 de dezembro de 2010 – Permite o uso de margens de preferências nas licitações públicas destinadas às aquisições de produtos manufaturados no Brasil.
 - 6) Lei n. 12.715, de 17 de setembro de 2012 – Altera a lei n. 8.666, permitindo modelo de contratualização com empresas públicas via dispensa de licitação (contempla novas empresas criadas após a Lei n. 8.666). Marco legal favorável às transferências e parcerias tecnológicas com o setor produtivo privado (encomendas tecnológicas para a capacitação nacional).
 - 7) Decreto n. 7.713, de 3 de abril de 2012 – Estabelece a aplicação de margem de preferência nas licitações realizadas no âmbito da Administração Pública Federal para aquisição de fármacos e medicamentos descritos no Anexo I, para fins do disposto no art. 3º da lei n. 8.666, de 21 de junho de 1993.
 - 8) Decreto n. 7.767, de 27 de junho de 2012 – Estabelece a aplicação de margem de preferência em licitações realizadas no âmbito da Administração Pública Federal para aquisição de produtos médicos para fins do disposto no art. 3º da lei n. 8.666, de 21 de junho de 1993.
 - 9) Portaria n. 837, de 18 de abril de 2012 – Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs).
 - 10) Resolução RDC n. 50, de 13 de setembro de 2012 – Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da Anvisa para registro de produtos em processo de desenvolvimento ou de transferência de tecnologias, objetos de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo público-público ou público-privado de interesse do Sistema Único de Saúde.
 - 11) Portaria n. 3.089, de 11 de dezembro de 2013 – Redefine a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e as respectivas regras e critérios para sua definição. REVOGA as portarias n. 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008, e n. 1.284/GM/MS, de 26 de maio de 2010.

Notadamente, há um amplo marco legal para o desenvolvimento de produtos em saúde no país, em particular o de medicamentos. A orientação para a continuidade da formulação de políticas em curso – de investimentos, formação de recursos humanos e infraestrutura para a indústria – foi recentemente atualizada com a nova Lista de Produtos Estratégicos para o SUS, publicada no âmbito da portaria Ministério da Saúde 3.089/2013, na qual são arrolados os produtos objeto de prioridade para o sistema de saúde.

Políticas para Biotecnologia

Outro componente do Sistema Nacional de Inovação são as políticas de governo para financiamento e incentivo do desenvolvimento da biotecnologia no Brasil. Dentre essas políticas podemos destacar (Brasil, 2013):

- 1) Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT) – Instrumento criado para financiar a pesquisa e o desenvolvimento científico e tecnológico nacional, em diferentes áreas. Ficou conhecido como fundos setoriais. No período entre 1997 e 2011, o FNDCT apoiou, entre outros, 1.200 projetos ligados à biotecnologia, investindo, aproximadamente, R\$ 896 milhões. Somente o Fundo Setorial da Biotecnologia (CT-Biotec) apoiou 531 projetos, somando um montante de, aproximadamente, R\$ 160 milhões. Os projetos contemplados com esse apoio concentraram-se nas áreas de ciências biológicas (57,5%), ciências agrárias (13,3%), ciências da saúde (11,4%), ciências exatas e da terra (9,3%) e demais áreas (8,5%). A distribuição desses recursos encontra-se altamente concentrada em três estados (São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná) e no Distrito Federal, que receberam 63,6% do total investido.
- 2) Programa Genoprot – Lançado pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação e executado pela Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), visa a promover o avanço do conhecimento nas áreas de genômica e proteômica e permitir a produção de conhecimento científico para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos de interesse econômico e social. No período de 2003 a 2011 foram destinados aproximadamente R\$ 61 milhões para projetos de pesquisa, compra e manutenção de equipamentos, formação de redes de pesquisa e fortalecimento na área de bioinformática.
- 3) Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (PDB) – Criada em 2007 pelo decreto n. 6.041, tem como objetivo principal o estabelecimento de um ambiente favorável para o desenvolvimento de produtos, processos e serviços biotecnológicos com o estímulo à estruturação produtiva nacional, o aumento da competência inovativa das empresas brasileiras e a absorção de tecnologias já desenvolvidas.
- 4) Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCTs) – Criados para a formação de grupos de pesquisa em âmbito nacional, com o objetivo de produzir, de forma integrada e colaborativa entre seus participantes, projetos de pesquisas de fronteira para gerar conhecimento e novos produtos destinados a atender às necessidades da sociedade. Desde 2008, a biotecnologia se insere em sessenta dos 125 INCTs atuais, estando presente em trinta INCTs da área da saúde, 11 de ciências agrárias e agronegócio, oito de ecologia e meio ambiente, cinco de nanotecnologia, três de energia, dois de engenharia e tecnologia da informação e um da área de ciências exatas.
- 5) Política de Desenvolvimento Produtivo – Tem o objetivo de promover a competitividade a longo prazo da economia brasileira, para fortalecer o crescimento e integrar diferentes instrumentos de política já em desenvolvimento. Uma das suas prioridades é a articulação entre o setor público e o setor privado. Dentre suas linhas de ação, várias estão relacionadas ao complexo econômico-industrial da saúde (CEIS). O Ministério da Saúde já desenvolveu noventa parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs), com 77 produtos (64 medicamentos, seis vacinas, quatro produtos para a saúde e três de P&D), que envolvem setenta parceiros (17 laboratórios públicos e 53 privados). A política se encontra hoje na

segunda geração de PDPs voltadas para o CEIS, tendo como objetivos o desenvolvimento tecnológico, a inovação e a substituição de importação de medicamentos biológicos, além do estímulo à concorrência e à cooperação entre instituições públicas e privadas, visando ao desenvolvimento de inovações e à transferência de tecnologia para diminuir a dependência da tecnologia nacional e a vulnerabilidade do SUS. Na segunda etapa foram desenvolvidas 27 novas PDPs, que envolveram oito laboratórios públicos e 17 privados nacionais e internacionais, com 14 produtos biológicos de última geração (seis para câncer, quatro para artrite reumatoide, um para diabetes, um cicatrizante cirúrgico, um hormônio do crescimento e uma vacina alergênica).

- 6) Rede Nordeste de Biotecnologia (Renorbio), Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal (Bionorte) e Rede Centro-Oeste de Pós-Graduação, Pesquisa e Inovação (Pró-Centro-Oeste) – Criadas para diminuir as diferenças intra e inter-regionais, reforçar a formação de recursos humanos nessas áreas e a produção científica, tecnológica e de inovações, com o intuito de contribuir para o desenvolvimento a longo prazo das regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, respectivamente. Iniciada em 2004, a Renorbio é constituída de 36 instituições e 208 professores credenciados, tendo como o suporte o Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGB-Renorbio). Os recursos nele investidos até o momento estão em torno de R\$ 57 milhões. A Bionorte foi iniciada em 2009 contemplando vinte projetos também com o intuito de formar de redes interestaduais, os quais envolviam cerca de R\$ 20,0 milhões. A Rede Pró-Centro-Oeste iniciou em 2010, abarcando 16 redes e contemplando 101 projetos de pesquisa, com financiamentos que somam um montante da ordem de R\$ 48 milhões. Na interface com a ação transversal dos fundos setoriais (FNDCT) desenvolveu-se, a partir de 2013, uma linha específica para as redes regionais de pesquisa em biodiversidade e biotecnologia (edital n. 79/2013). Foram repassados recursos do FNDCT da ordem de R\$ 7 milhões para a Rede Pró-Centro-Oeste, R\$ 9 milhões para a Bionorte e R\$ 8 milhões para a Renorbio.
- 7) Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (ENCTI) – No que diz respeito ao uso sustentável da biodiversidade brasileira e à integração de novas tecnologias, a biotecnologia tem importante papel como área de fronteira do conhecimento para o desenvolvimento de produtos, processos e serviços de alto valor agregado. A ENCTI visa a incrementar a capacidade de competição do setor produtivo nos âmbitos nacional e internacional, por meio de investimentos constantes e crescentes, tanto públicos quanto privados, para que as descobertas científicas se transformem em produtos, processos ou serviços úteis à população. Dentre as linhas previstas na ENCTI em biotecnologia, ressaltam-se o apoio ao aumento de empresas com base biotecnológica, a implantação de plataformas de semiescalonamento industrial de produtos biológicos, a implantação do Observatório de Inovação em Biotecnologia, a criação e consolidação de uma rede de centros de recursos biológicos, a consolidação do Centro Brasileiro de Materiais Biológicos e a criação da Rede Biosul, bem como o fortalecimento das já existentes (Rede Centro-Oeste, Rede Bionorte e Renorbio).
- 8) Plano Brasil Maior (PBM) – Quando da crise monetária internacional que teve início em 2008, uma das estratégias para a recuperação da economia nacional privilegiou o desenvolvimento tecnológico e a inovação. Esta política industrial propõe dar suporte ao crescimento econômico mesmo no cenário econômico mundial adverso observado na época da sua proposição, de modo a permitir que o Brasil saísse da crise internacional. Para atender

a essa proposta, foram tomadas medidas de desoneração dos investimentos, melhoria do marco regulatório para a inovação, desenvolvimento de incentivos fiscais e facilitação de financiamentos para agregação de valor nacional e de competitividade das cadeias produtivas. Dentre os setores contemplados estão o CEIS e os sistemas agroindustriais, altamente dependentes das inovações biotecnológicas.

- 9) Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial (Embrapii) – Criada em 2013 para complementar a atuação das agências de fomento já existentes e outras ações de governo em curso, tem como objetivo fomentar a articulação institucional entre os setores públicos. Para atender a esse objetivo procurou-se ampliar a articulação entre universidades, centros de pesquisa e empresas no desenvolvimento de tecnologias inovadoras, com ênfase na fase final do desenvolvimento de produtos, em atividades como escalonamento, prova de conceito e planta demonstração. Com isso buscam-se soluções tecnológicas que permitam promover estratégias de inovação decorrentes das demandas empresariais, fortalecendo a produtividade e a competitividade da indústria. A Embrapii funcionará como uma grande rede de pesquisas para a etapa pré-competitiva, na qual os riscos inerentes à inovação industrial são muito elevados. Atuará integrando laboratórios e pesquisadores credenciados, direcionando esforços na resolução de problemas enfrentados pelo setor empresarial de forma ágil.
- 10) Programa Inova Empresa – Lançado em 2013, é um plano do governo federal para investimento em inovação, que prevê a articulação de diversos ministérios para disponibilização de apoio financeiro mediante crédito, subvenção econômica, investimento e financiamento de instituições de pesquisa. Em seu âmbito já foram lançados os editais do Inova Saúde, que contemplou sete projetos reembolsáveis que totalizam R\$ 573 milhões de apoio e 23 projetos não reembolsáveis que totalizam R\$ 43 milhões. Além desses projetos, foram aprovados R\$ 1,65 bilhão de crédito e R\$ 43,2 milhões de subvenção para a linha de biofármacos. Outro edital proveniente desse programa foi o Inova Agro, com R\$ 1 bilhão. Produtos inovadores provenientes da biotecnologia são contemplados nesses editais.

A Dinâmica de Inovação Tecnológica em Biotecnologia

Como já visto aqui, as inovações necessárias ao desenvolvimento da biotecnologia são classificadas como inovações radicais, ou disruptivas, porque nelas, em geral, para que se alcance seu objetivo (um novo processo ou produto no mercado, p. ex.) é preciso percorrer todas as etapas do processo de inovação. Especialmente nas áreas bioquímica e biológica, a proteção intelectual, uma das formas escolhidas pelas empresas para salvaguardar seu desenvolvimento tecnológico, é um passo intermediário do processo inovativo. Desenvolvemos nesta seção uma análise prospectiva do depósito de patentes, a qual permite inferir, guardadas as margens de incerteza inerentes ao processo inovativo, perspectivas de futuro tais como potenciais empresas entrantes no mercado, países líderes tecnológicos etc., a curto ou a médio prazo.

Patenteamento no INPI

Para analisar as patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) baseamo-nos no banco de dados Badepi v1.0, fornecido por esse instituto. A base contém as infor-

mações dos pedidos de patentes protocolados no período de 2000 a 2011 e os despachos relativos a essas patentes.

Primeiramente recorreremos à informação da Classificação Internacional da Patente (IPC) a ela atribuída durante o período de análise. Essa classificação é atribuída de acordo com a área do conhecimento com a qual a patente está associada (sendo possível classificar a mesma patente em mais de uma área).

Partindo das diversas classes IPC, o Observatoire des Sciences et des Techniques (OST) propôs um agrupamento de 27 subdomínios tecnológicos associados com diferentes aplicações tecnológicas da patente (OST, 2006). Um dos domínios tecnológicos propostos, a biotecnologia engloba as suas diferentes aplicações: saúde, veterinária, agricultura, energia. Para restringir nossa análise à sua aplicação na saúde, selecionamos dentre as classes IPC que compõem o subdomínio biotecnologia proposto pelo OST apenas aquelas que se referem explicitamente à saúde, quais sejam: C12N 1*, C12N 7*, C12N 15/07*, A61K 39/00*.

Na Tabela 1 se apresenta o número de depósitos de patentes no INPI dessas quatro classes para a biotecnologia em saúde, separando os depósitos de residentes (cuja nacionalidade do primeiro depositante é brasileira) e de não residentes (cuja nacionalidade do primeiro depositante não é brasileira).

Tabela 1 – Patenteamento no Instituto Nacional de Propriedade Industrial em biotecnologia em saúde. Brasil – 2000-2011

Ano	Depósitos de residentes	Depósitos de não residentes	% de depósitos de residentes
2000	17	476	3,4%
2001	7	451	1,5%
2002	12	379	3,1%
2003	29	327	8,1%
2004	19	330	5,4%
2005	25	386	6,1%
2006	29	428	6,3%
2007	51	463	9,9%
2008	43	566	7,1%
2009	37	606	5,8%
2010	51	614	7,7%
2011	33	698	4,5%

Fonte: elaboração própria com base em dados do INPI, 2000-2011.

No Gráfico 5, em que se apresenta o número das patentes depositadas por residentes e por não residentes (informação extraída da Tabela 1), é possível visualizar a tendência de crescimento dos depósitos na área de biotecnologia em saúde no período de 2004 a 2011. Essa tendência corrobora a análise de mercado e de demanda social na qual a biotecnologia se faz como um caminho de continuidade de crescimento das farmacêuticas, o que, em parte, justificaria esse investimento em inovação.

Gráfico 5 – Distribuição de patentes entre residentes e não residentes para a área de biotecnologia em saúde no INPI. Brasil – 2000-2011

Fonte: elaboração própria com base em dados do INPI, 2000-2011.

No Gráfico 6 se apresenta o percentual de patentes de residentes na área de biotecnologia em saúde (também extraído da Tabela 1). A parcela de depósitos de residentes representa um baixo percentual em relação aos de não residentes, além de apresentar um contraponto ao crescimento do número de depósitos, devido à sua tendência de declínio no período de 2007 a 2011. Tal cenário é danoso para o mercado nacional de biotecnologia em saúde, pois mostra um domínio tecnológico, no período analisado, de empresas estrangeiras e, conseqüentemente, um possível futuro domínio de mercado, pois quando essas empresas finalizarem a cadeia da inovação relativa à tecnologia, ou seja, apresentarem um produto novo no mercado, terão seus produtos protegidos, inviabilizando, assim, a entrada de empresas nacionais sem o controle da tecnologia por parte das empresas estrangeiras ou o pagamento de *royalties* por parte das empresas nacionais entrantes, dificultando o desenvolvimento tecnológico e econômico nacional na referida área.

Na Tabela 2 se apresenta o *ranking* anual dos vinte titulares não residentes com maior número de patentes depositadas no período de 2009 a 2011. Mesmo com o recorte para as classes IPC relacionadas à biotecnologia em saúde, podem-se observar empresas de outras áreas na lista dos titulares; essa é uma limitação da metodologia do recorte e se deve, primordialmente: a tecnologias transversais, com aplicações em diversas áreas, o que faz com que haja múltipla atribuição de classes IPC na análise da patente (sendo uma delas a de biotecnologia aplicada à saúde); ao desenvolvimento conjunto de tecnologia entre empresas de diferentes áreas, mas apenas uma delas figurando como titular; ao desenvolvimento de reagentes com aplicações de diversos processos

biológicos, ou mesmo falha na atribuição da classe IPC à patente. Entretanto, tal limitação não invalida a metodologia, mas demanda que se considere com ressalva a presença, na lista de titulares, das empresas de outras áreas.

Gráfico 6 – Percentual de patentes de residentes depositadas no INPI para a área de biotecnologia em saúde. Brasil – 2000-2011

Fonte: elaboração própria com base em dados do INPI, 2000-2011.

Nota-se a baixa frequência de universidades ou instituições de pesquisa na lista; a maioria dos titulares é de empresas privadas. Observam-se também nomes de grandes farmacêuticas que estão entrando na área biotecnológica e novas empresas especializadas apenas em biotecnologia.

Na Tabela 3 apresenta-se o *ranking* anual dos vinte titulares residentes com maior número de patentes depositadas no período de 2009 a 2011. Em contraponto ao caso dos não residentes, é evidente o predomínio de universidades seguidas de instituições públicas de pesquisa como maiores patenteadores nacionais em biotecnologia em saúde. São poucas as empresas privadas encontradas na lista, e até mesmo titulares pessoa física são encontrados, o que evidencia o descolamento entre o desenvolvimento das pesquisas na área e o interesse do setor empresarial, e certamente dificulta a conclusão da cadeia da inovação com o produto final no mercado.

Tabela 2 – *Ranking* de depósito de patentes de não residentes no Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Brasil – 2009, 2010, 2011

2009		2010		2011	
Basf Plant Science GMBH	37	Basf Plant Science GMBH	32	Bolder Biotechnology Inc.	33
Corixa Corporation	25	Danisco US Inc.	27	Oncotherapy Science Inc.	29
Monsanto Technology LLC	18	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha	24	Basf Plant Science GMBH	23
Danisco US Inc. Genencor Division	18	Novozymes A/S	18	Basf Plant Science Company GMBH	17
Ajinomoto Co. Inc.	14	Oncotherapy Science Inc.	17	Iogen Energy Corporation	15
CropDesign N.V.	13	Pioneer hi-Bred International Inc.	17	Smithkline Beecham Biologicals S.A.	15
Medarex Inc.	12	Ajinomoto Co. Inc.	17	Medicago Inc.	13
Danisco US Inc. Genecor Division	11	Suntory Holdings Limited	16	Suntory Holdings Limited	11
Dow Agrosciences LLC	10	Monsanto Technology LLC	11	Baylor Research Institute	11
Evonik Degussa GMBH	10	Medicago Inc.	9	Novartis AG	11
The Regents of the University of California	9	DSM IP Assets B.V.	9	Avesthagen Limited	10
Oncotherapy Science Inc.	9	Ceres Inc.	9	CJ Cheiljedang Corporation	10
Plant Bioscience Limited	9	Syngenta Participations AG	8	Danisco US Inc.	10
CJ Cheiljedang Corporation	9	E. I. Du Pont de Nemours and Company	8	The Regents of the University of California	10
Pioneer Hi-Bred International Inc.	9	E. I. Du Pont de Nemours and Company	8	Syngenta Participations AG	9
F. Hoffmann-La Roche AG	9	Genentech Inc.	7	Metabolic Explorer	8
Verenium Corporation	8	Boehringer Ingelheim International GMBH	7	Chr. Hansen A/S	8
E.I du Pont de Mours and Company	8	Shanghai Institutes for Biological Sciences Chinese Academy of Sciences	6	Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation	8
Suntory Holdings Limited	8	The Trustees of the University of Pennsylvania	6	Dow Agrosciences LLC	7
GSF - Forschungszentrum Fuer Umweltund Gesundheit GMBH	8	Gevo Inc.	6	Alexion Pharmaceuticals Inc.	7
Asgrow Seed Company	8	Sanofi Pasteur Limited	6	Pioneer hi-bred International Inc.	7
Syngenta Participations AG	8	Genomatica Inc.	6	Butamax Advanced Biofuels LLC	7
		Bayer Bioscience N.V.	6	Deinove	7
		E.I. du Pont de Mours and Company	6	Daiichi Sankyo Company Limited	7
		Novartis AG	6	Pioneer Hi-Bred International Inc.	7

Fonte: elaboração própria com base em dados do INPI, 2000-2011.

Tabela 3 – *Ranking* de depósito de patentes de residentes no Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Brasil – 2009, 2010, 2011

2009		2010		2011	
Alellyx S.A.	5	Universidade de São Paulo	20	Vale S.A.	6
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	4	Universidade Federal de Minas Gerais	5	Universidade de São Paulo	5
Fundação Universidade de Caxias do Sul	4	Universidade Estadual de Campinas	4	Fundação Universidade Estadual do Ceará	5
Farmacore Biotecnologia Limitada	3	Universidade Federal do Rio Grande do Sul	4	Universidade Federal do Rio Grande do Sul	5
Universidade Federal de Minas Gerais	3	Universidade Federal de Minas Gerais	4	Universidade Estadual de Campinas	4
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	3	Fundação Oswaldo Cruz	3	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	2
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	3	Universidade Federal de Santa Maria	3	Universidade Federal de Minas Gerais	2
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	2	Petróleo Brasileiro S/A - Petrobras	3	Universidade Estadual de Campinas	2
Universidade de São Paulo	2	Universidade Federal de Viçosa	3	União Brasiliense de Educação e Cultura	2
Marcelo Cláudio Pereira & Cia Ltda	2	Petróleo Brasileiro S/A - Petrobras	3	Universidade Federal de Uberlândia	2
Petróleo Brasileiro S.A. - Petrobras	2	Universidade Federal de Uberlândia	3	Alexandre Eduardo Nowill	2
Universidade Federal de Uberlândia	2	Universidade Federal do Paraná	2	Transfer-Tech Gestão de Inovações Ltda	1
Universidade Federal de Santa Catarina	2	Willy Beçak	2	Universidade Federal de Minas Gerais	1
Fundação Butantan	2	Universidade Federal do Rio de Janeiro	2	Ouro Fino Participações e Empreendimentos S/A	1
Dow Brasil Sudeste Industrial Ltda.	2	Universidade Federal de Lavras	2	Vitatec Consultoria e Desenvolvimento em Biotecnologia Ltda	1
Luiz Augusto Pinto	1	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo	1	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho	1
Canavialis S.A.	1	Dnapta Biotecnologia Ltda	1	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	1
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	1	Universidade Federal de Uberlândia	1	Bio-Pronto- Indústria e Comércio de Produtos Biológicos Ltda - EPP	1
Universidade de São Paulo	1	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	1	Atílio Turchetti	1

Tabela 3 – *Ranking* de depósito de patentes de residentes no Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Brasil – 2009, 2010, 2011 (cont.)

2009		2010		2011	
Universidade Federal do Rio de Janeiro	1	Universidade Federal Rural de Pernambuco	1	Universidade Federal do Rio de Janeiro	1
Universidade Estadual de Campinas	1	Anderson Cácio Bernardi	1	Alellyx S.A.	1
Universidade Federal de Goiás	1	Alberto Basílio Moreira de Barros	1	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	1
Fundação Ezequiel Dias	1	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	1	Fernando Domingues Zucchi	1
Proteobras Desenvolvimento Biotecnológico Ltda	1	LCG Biotecnologia e Monitoramento Ambiental Ltda	1		
		TMG - Tropical Melhoramento e Genética Ltda	1		
		Fundação Universidade Estadual de Maringá	1		
		Universidade Federal do Rio de Janeiro	1		
		Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos	1		
		Fundação Universidade de Brasília	1		
		Turfal Indústria e Comércio de Produtos Biológicos e Agrônômicos Ltda.	1		
		Alellyx Applied Genomics	1		
		Universidade Estadual do Maranhão	1		

Fonte: elaboração própria com base em dados do INPI, 2000-2011.

Na Tabela 4 se apresenta o *ranking* anual dos dez países de origem com maior número de depósitos dentre as patentes de não residentes no período de 2002 a 2011. Em todos os anos os EUA lideram, com mais que o dobro de patentes que o segundo lugar na lista. Nos segundo e terceiro lugares se alternam Japão e Alemanha (sigla DE), com exceção dos anos 2002 e 2003, em que a França aparece em terceiro lugar. Vale destacar a flutuação na posição da França, que em 2004 cai para o nono lugar e depois gradativamente recupera posição, mas sempre com grande variação. Suíça (CH) e Suécia (NL) apresentam, em geral, um bom posicionamento na classificação. E a China (CN) chega a figurar na lista nos anos de 2007 e 2009.

Tabela 4 – *Ranking* do país de origem das patentes de não residentes – 2002 a 2011

2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
US 338	US 231	US 293	US 258	US 278	US 283	US 279	US 383	US 335	US 401
DE 76	JP 68	DE 78	JP 55	DE 66	DE 102	DE 91	JP 97	JP 145	JP 131
FR 47	FR 59	JP 53	DE 53	JP 48	JP 62	JP 73	DE 94	DE 80	DE 77
JP 44	DE 52	GB 24	CH 30	FR 43	BE 37	BE 40	CH 41	CA 42	CA 60
GB 35	CA 31	NL 24	NL 23	CH 41	NL 33	CA 36	BE 41	FR 37	FR 49
CA 16	CH 27	DK 23	FR 21	DK 31	CH 33	FR 36	FR 37	CH 35	NL 39
NL 16	GB 18	CH 22	DK 18	BE 21	FR 27	CH 32	CN 36	NL 34	CH 37
CH 14	AU 15	CA 17	GB 18	GB 20	DK 21	NL 28	CA 31	DK 27	BE 34
BE 13	NL 14	FR 16	BE 16	CA 20	CA 11	IN 27	AU 27	ES 23	AU 27
AU 13	BE 11	BE 10	AU 10	NL 19	CN 10	GB 20	NL 25	AU 19	KR 26

Fonte: elaboração própria com base em dados do INPI, 2000-2011.

Patenteamentos no United States Patent and Trademark Office (USPTO)

Apresentaremos aqui os dados da matriz de interações entre ciência e tecnologia (Ribeiro *et al.*, 2010) e seu recorte para a área de biotecnologia em saúde, que permitem identificar as áreas científicas que têm sido base teórica para o desenvolvimento tecnológico para a biotecnologia em saúde, assim como a intensidade com que têm desempenhado esse papel.

O arcabouço teórico e empírico para essa matriz provém de uma ampla literatura sobre citações de artigos científicos e outras referências em patentes como ferramentas para a avaliação de interações entre ciência e tecnologia (Britto *et al.*, 2013; Cohen, Nelson & Walsh, 2002; Dutrénit, 2010; Ernst & Kim, 2002; Ernst, 2006; Hagedoorn, 2002; Jaffe & Trajtenberg, 2002; Klevorick, 1995; Kuemmerle, 1997; Lemley & Sampat, 2012; Moed, Glanzel & Schmoch, 2004; Mowery & Sampat, 2005; Narin & Noma, 1985; Pavitt, 1988, 1991; Powell & Grodal, 2005; Roach & Cohen, 2013; OECD, 1998, 2008a, 2008b). A citação da literatura de ciência e engenharia (C&E) em patentes é um indicativo do conteúdo científico presente na tecnologia. Um exemplo é a primeira patente de diagnóstico por imagem que utiliza ressonância magnética para identificação de tecidos cancerosos em humanos (USPTO, patente n. 3.789.832, concedida em 1974). Nessa patente cita-se um artigo de J. R. Singer, publicado no *Journal of Applied Physics* em 1960, em que o autor descreve aplicações de técnicas de ressonância nuclear em processos biológicos. Outro exemplo é a patente de Cohen e Boyer (USPTO, patente n. 4.237.224, concedida em 1980), que transformou a biotecnologia em uma nova área tecnológica. Esses dois exemplos, embora relacionados a patentes muito importantes, não são exceções na base de dados utilizada: o número de artigos de C&E citados em patentes do USPTO aumentou de 7.115 em 1974 para 822.733 em 2006.

Narin, Hamilton e Olivastro (1997: 321), os idealizadores dessa matriz cujo trabalho pioneiro se dirigia a áreas tecnológicas selecionadas (patentes de drogas e de medicamentos), construíram uma

pequena matriz com base na área científica do referido artigo. Em seguida, esse tipo de matriz foi expandido por Tijssen, Buter e Van Leeuwen (2000: 406), Verbeek e colaboradores (2002), Verbeek, Debackere & Luwel (2003), Callaert e colaboradores (2006) e Callaert, Grouwels e Van Looy (2012), para certos domínios tecnológicos e áreas de C&E.

Em uma revisão ampla da literatura, Tijssen, Buter e Van Leeuwen (2000: 398) afirmaram que, no geral, esse novo conjunto de evidências confirma que citações da literatura de C&E (*non-patent references*) representam conexões explícitas entre pesquisa científica e inovação tecnológica e, consequentemente, podem ser utilizadas como uma fonte, razoavelmente válida, de informação sobre a interação entre ciência e tecnologia. (tradução nossa)

Em outra vasta revisão da literatura, Tijssen ressaltou que “conexões derivadas de citações” são “apropriadas para estatísticas sobre interações entre ciência e tecnologia” (2004: 704, tradução nossa).

Para a construção das matrizes, foram coletados e processados dados de todas as patentes registradas no USPTO no ano de 2009. No processo de seu registro, são atribuídas à patente classes que identificam as suas áreas tecnológicas. Essas classes podem ser convertidas nos subdomínios tecnológicos propostos pelo Observatoire des Sciences et Techniques (OST, 2006). O texto da patente pode também citar artigos científicos publicados em revistas, jornais ou periódicos (indexados ou não) e referências técnicas, tais como manuais de equipamentos, revistas internas de grandes corporações, citações que permitem identificar a área de C&E utilizada para a construção da inovação patenteada.

Uma análise léxica foi então implementada, na qual se constrói um dicionário em que cada verbete corresponde a uma área científica definida pelo ISI (Braun, Glanzel & Grupp, 1996) e seu “significado” corresponde a palavras-chave ou expressões que caracterizam univocamente tal área. Em seguida, faz-se a conversão da citação da patente para uma área de C&E quando uma das palavras-chave ou expressões é encontrada no corpo da referência.

Por meio dessas duas conversões, identificam-se os subdomínios tecnológicos aos quais a patente está relacionada e as áreas de C&E que se relacionam a tal inovação. Identifica-se, assim, uma interação entre um subdomínio tecnológico e uma área de C&E. Esse par constitui a célula da matriz que será apresentada a seguir. Essa interação ocorre da seguinte forma: se o subdomínio tecnológico α interage com a área C&E β , isso significa que, para o desenvolvimento da tecnologia α , necessitou-se de conhecimento(s) científico(s) desenvolvido(s) em β .

Esse processo resulta em matrizes com 810 células: trinta linhas (os trinta subdomínios do OST) e 27 colunas (as 27 disciplinas de C&E do ISI). O Gráfico 7 representa a matriz mundial para o ano de 2009.

Gráfico 7 – Matriz de interação ciência-tecnologia mundial – 2009

No eixo OST (Observatoire des Sciences et des Techniques) são apresentados os subdomínios tecnológicos nos quais as patentes foram classificadas, no eixo ISI (Institute for Scientific Information), as áreas científicas em que as referências às NPRs (*non-patent references*) foram classificadas, e no eixo N o número de patentes que foram classificadas no OST correspondente e citaram NPRs classificadas na área ISI correspondente.

Fonte: elaboração própria com base em dados do USPTO, 2009.

Na Tabela 5 apresenta-se o recorte da matriz para a área de biotecnologia em saúde, seguindo-se a mesma metodologia apresentada na seção anterior. Nela se pode observar, para as patentes dos EUA, Alemanha e França (grandes patenteadores na área), a frequência das citações de artigos de cada uma das áreas científicas definidas pelo ISI, o que permite levantar as áreas científicas mais utilizadas para embasar o desenvolvimento tecnológico em biotecnologia aplicada à saúde. Vale ressaltar que, proporcionalmente, não há, entre os três países, grandes variações na frequência de citações de textos das diferentes áreas científicas, o que confere robustez à análise e permite extrair um perfil de citação ou uso de conhecimento científico para o desenvolvimento tecnológico em biotecnologia em saúde. Ou seja, permite discernir as áreas científicas que é preciso desenvolver para se obter uma base de conhecimento para o desenvolvimento da biotecnologia em saúde.

Tabela 5 – Áreas científicas das referências a literatura não patente nas patentes USPTO analisadas. EUA, Alemanha e França – 2009

	Área científica ISI	EUA	Alemanha	França
1	Matemática	60	2	1
2	Ciência dos materiais	2.467	129	128
3	Engenharia eletrônica	906	24	21
4	Ciências nucleares	508	8	15
5	Engenharia mecânica, civil e outras	1.486	40	38
6	Química inorgânica e Engenharia química	5.779	224	186
7	Química analítica	21	0	0
8	Físico-química	0	0	0
9	Química orgânica	444	11	5
10	Física aplicada	25	0	2
11	Física do estado sólido	22	2	0
12	Geociências	531	15	7
13	Outras físicas	1.500	47	23
14	Ecologia	371	9	6
15	Ciência dos alimentos e Agricultura	1.458	66	35
16	Biotecnologia	3.278	192	110
17	Microbiologia	4.082	216	253
18	Biologia geral	2.692	125	74
19	Farmacologia e Farmácia	910	18	13
20	Saúde pública	1.349	21	31
21	Patologia	137	3	4
22	Neurociência	74	0	0
23	Medicina da reprodução e Geriatria	159	16	1
24	Medicina geral	631	14	16
25	Medicina interna	861	26	35
26	Pesquisa em medicina	7.257	103	103
27	Imunologia	6.588	58	140
	Total	43.596	1.369	1.247

Fonte: elaboração própria com base em dados do USPTO, 2009.

Redes globais de inovação

Nesta subseção apresentamos uma aplicação para a área de biotecnologia em saúde do trabalho na qual foi desenvolvida uma metodologia para identificar empiricamente as redes globais de inovação (Ribeiro *et al.*, 2012), que são interações entre empresas e universidades, em nível global, para desenvolvimento tecnológico. Essa metodologia baseia-se em trabalhos anteriores dos autores sobre patentes e suas citações de artigos científicos (Ribeiro *et al.*, 2010) e foi adaptada para identificar as redes globais de inovação.

A metodologia utiliza patentes concedidas pelo USPTO e suas citações de artigos indexados no ISI para rastrear os fluxos entre as empresas e universidades que fazem parte dessas redes globais de inovação.

Para a análise, construiu-se um banco de dados com base em 167.315 patentes concedidas pelo USPTO em 2009, das quais 86.652 têm citações de outros documentos que não sejam patentes (NPR – *non-patent reference*). O processamento dessas citações e uma busca no ISI levaram à identificação de 22.577 artigos indexados nesse banco de dados. As citações entre as empresas detentoras das patentes e as instituições autoras dos artigos citados estabelecem os fluxos aqui apresentados.

O primeiro passo consiste em arquivar as informações das patentes concedidas pelo USPTO em 2009. O segundo, em identificar os NPRs e baixar todas as informações relacionadas a esses NPRs. O terceiro passo é identificar potenciais NPRs que sejam artigos científicos (SNPR – *scientific non-patent reference*) por meio de uma análise da estrutura textual da citação. Na quarta etapa recorre-se às informações sobre potenciais SNPRs para pesquisar na base de dados *web* do ISI e, ao se identificar o artigo, arquivar suas informações.

Com base no nome das instituições autoras de artigos científicos e utilizando as informações das listas disponíveis da Global Fortune 500 (Fortune, 2014) e da United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD, 2005, 2006, 2011) e as informações de *sites* institucionais, classificamos as instituições como: sede de transnacionais (TNH, *transnational headquarter*); subsidiária de transnacional (TNS, *transnational subsidiary*); empresa local (LF, *local firm*) ou instituição de pesquisa (RI, *research institute*). Essa classificação se faz importante devido à crescente internacionalização das firmas e ao seu papel no desenvolvimento econômico mundial e nos sistemas nacionais de inovação dos países em que se instalam, conforme visto em Cantwell (2009, 1995), Cantwell & Janne (1999), Carlsson (2006), Caves (1996), Dunning (1998, 1995), Dunning & Lundan (2008), Ernst & Kim (2002), Freeman (2007), Hymer (1976), Macher & Mowery (2008), Narula & Zanfei (2005), Patel (1995), Patel & Pavitt (1998), UNCTAD (2005, 2006, 2011) e Zitt & Bassecouillard (2004).

Com essa metodologia é possível ligar uma empresa detentora de patente, localizada em um país específico, com o instituto de pesquisa, universidade ou até mesmo uma empresa que seja autora do artigo científico citado no pedido de patente. Como o autor do artigo pode estar em um país diferente do detentor da patente, tal análise adquire uma escala global, o que permite identificar os fluxos globais de conhecimento (codificados nos artigos) utilizados para embasar o desenvolvimento tecnológico. Especificamente no presente trabalho, é feito o recorte para analisar somente as redes globais de inovação para a biotecnologia em saúde. Tal recorte é feito segundo a mesma metodologia

descrita na seção anterior, na qual são analisadas apenas as patentes com as classes internacionais de aplicação em saúde dentro do subdomínio tecnológico “biotecnologia”.

Na primeira etapa foram analisadas 167.315 patentes concedidas pelo USPTO em 2009. Na segunda etapa, 1.135.582 NPRs foram listados. Na terceira etapa, foram identificadas 33.767 patentes com 324.844 potencialmente SNPRs e agrupadas pelos nomes das revistas, que foram, então, classificadas. As cinco mil revistas mais citadas tiveram 117.770 SNPRs potenciais, que foram pesquisados. A busca desses SNPRs potenciais resultou na identificação de 76.987 documentos ISI indexados, escritos por 138.712 autores institucionais. Cada artigo pode ser autorado por mais de uma instituição. Esses 76.987 documentos ISI indexados foram citados por 10.985 patentes.

Na Tabela 6a se apresenta a lista dos maiores patenteadores em biotecnologia aplicada à saúde no USPTO em 2009 e na Tabela 6b se encontra a lista dos patenteadores cujas patentes citaram ao menos uma SNPR ISI indexada.

Tabela 6a – *Ranking* dos países das patentes em biotecnologia. USPTO – 2009

País	n. de patentes
US	584
JP	93
DE	40
FR	40
GB	33
CA	27
NL	26
KR	25
DK	18
SE	15
AU	15
CH	14
TW	12
BE	11
IE	9
IN	8
FI	7
AT	7
IT	6
RU	6

Tabela 6b – *Ranking* dos países das patentes em biotecnologia que citaram artigos ISI. USPTO – 2009

País	n. de patentes
US	249
JP	35
DE	19
FR	13
NL	12
CA	12
GB	10
SE	7
CH	7
DK	6
BE	5
AU	5
KR	5
IT	4
AT	4
RU	3
FI	3
ES	2
IE	1
SK	1

Fonte: elaboração própria com base em dados do USPTO, 2009.

A posição de liderança dos EUA, do Japão e de alguns países europeus é imediatamente evidente. Em relação ao número total de patentes, a posição de países como Coreia do Sul e Taiwan (na oitava e décima quarta posições) e Índia (na décima sexta posição) pode ser destacada.

Em relação ao número total de patentes que citam SNPRs ISI indexadas, as principais posições de EUA, Japão e Alemanha são preservadas, ao passo que a Coreia do Sul cai para 13ª posição e Taiwan e Índia saem do rol das vinte maiores patenteadoras em biotecnologia.

As tabelas 7a e 7b evidenciam uma diferença interessante entre a classificação das empresas (ou instituições) com maior patenteamento em biotecnologia aplicada à saúde e a classificação daquelas com patentes que citam SNPRs ISI indexados.

Tabela 7a – *Ranking* dos titulares das patentes em biotecnologia. USPTO – 2009

Titular	n. de patentes
E.I. Du Pont de Nemours and Company	18
Martek Biosciences Corporation	17
Institut Pasteur	16
The United States of America as represented by the Department of Health and Human Services	15
Genentech Inc.	14
Ajinomoto Co. Inc.	14
Wyeth	13
E. I. Du Pont de Nemours and Company	13
Novozymes A/S	13
Human Genome Sciences Inc.	13
Genencor International Inc.	13
The Regents of the University of California	11
Millennium Pharmaceuticals Inc.	10
Coley Pharmaceutical Group Inc.	8
The United States of America as represented by the Secretary of the Department of Health and Human Services	8
Crucell Holland B.V.	8
Zymogenetics Inc.	7
Intralytix Inc.	7
North Carolina State University	7
The United States of America as represented by the Secretary of Agriculture	7

Tabela 7b – *Ranking* dos titulares das patentes em biotecnologia que citaram artigos ISI. USPTO – 2009

Titular	n. de patentes
Martek Biosciences Corporation	12
Ajinomoto Co. Inc.	11
Genentech Inc.	9
Human Genome Sciences Inc.	8
The United States of America as represented by the Department of Health and Human Services	7
Millennium Pharmaceuticals Inc.	7
Genencor International Inc.	7
Crucell Holland B.V.	7
Wyeth	5
The United States of America as represented by the Secretary of the Department of Health and Human Services	5
The General Hospital Corporation	4
The Regents of the University of California	4
Ceres Inc.	4
Basf Plant Science GMBH	4
Institut Pasteur	4
North Carolina State University	3
Amgen Inc.	3
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research	3
Immunex Corporation	3
Medimmune LLC	3

Fonte: elaboração própria com base em dados do USPTO, 2009.

Esse *ranking* identifica os principais patenteadores, o que em uma análise prospectiva permite inferir, com certa probabilidade devido às incertezas do processo inovativo, as empresas potencialmente entrantes no mercado a curto ou médio prazo. Além disso, permite identificar diferenças no *ranking* entre empresas detentoras de patentes que citam SNPRs ISI indexados e as que não os citam.

A Tabela 8 apresenta um resultado da análise da outra ponta dessas interações globais: as instituições em que o conhecimento científico que embasou a patente foi desenvolvido. Nesta tabela se apresenta a distribuição por país dos autores dos 76.987 artigos indexados no ISI citados em patentes concedidas pelo USPTO em 2009.

Tabela 8 – *Ranking* dos países das instituições que desenvolveram as SNPRs citadas pelas patentes da área de biotecnologia em saúde. USPTO – 2009

País	n. de citações
EUA	6.239
Japão	809
Alemanha	723
França	504
Canadá	477
Inglaterra	476
Países Baixos	227
Suíça	226
Itália	217
Austrália	174
Suécia	173
Espanha	134
Bélgica	131
Finlândia	114
Israel	108
Coreia do Sul	101
Dinamarca	84
Taiwan	57
Escócia	47
China	45

Fonte: elaboração própria com base em dados do USPTO, 2009.

A Tabela 8 destaca, mais uma vez, a posição de liderança dos EUA – 6.239 documentos ISI indexados (de 88.032, uma vez que um papel pode ter autores localizados em diferentes países) foram escritos com autores dos EUA. Este é quase oito vezes o total de SNPRs ISI indexados do Japão, na segunda posição, e quase dez vezes o total da Alemanha e da França, na terceira e quarta posições. No entanto, a Tabela 3 também mostra como é generalizada a autoria desses papéis, uma vez que quase

metade é de autores de fora dos EUA, o que fornece uma pista importante da internacionalização dos fluxos de conhecimento que servem de base para o desenvolvimento tecnológico em biotecnologia.

A Tabela 9 apresenta as vinte principais instituições autoras dos SNPRs ISI indexados citados. A posição de liderança das universidades dos EUA é predominante: há apenas quatro universidades não americanas dentro das vinte principais instituições citadas, e essas instituições são do Japão, Alemanha e Canadá. Uma vez mais, há um viés EUA nesses dados, certamente relacionado com o viés evidenciado na Tabela 2: a maior propensão para citar artigos em patentes dos EUA pode estar relacionada com a propensão para citar universidades nacionais. A força da infraestrutura científica dos EUA é um fator importante aqui.

Vale ressaltar também a presença de uma firma transnacional na terceira posição e uma firma local alemã na 13ª posição, o que mostra um fluxo de conhecimento científico vindo de empresas que alimenta o desenvolvimento tecnológico de outras empresas.

Tabela 9 – *Ranking* das instituições que desenvolveram as SNPRs citadas pelas patentes da área de biotecnologia em saúde. USPTO – 2009

Instituição	Tipo da instituição	País	n. de citações
Harvard University	RI	EUA	347
University of Texas	RI	EUA	179
Genentech Inc.	TNH	EUA	165
National Cancer Institute	LF	EUA	144
University of California San Francisco	RI	EUA	128
Washington University	RI	EUA	126
University of Washington	RI	EUA	111
University of California Los Angeles	RI	EUA	102
University of California San Diego	RI	EUA	96
North Carolina State University	RI	EUA	95
University of Michigan	RI	EUA	93
University of Pennsylvania	RI	EUA	92
Medical Research Council	LF	Alemanha	91
Stanford University	RI	EUA	88
Kyoto University	RI	Japão	81
Massachusetts Institute of Technology	RI	EUA	80
University of Cambridge	RI	Alemanha	75
University of Toronto	RI	Canadá	73
Johns Hopkins University	RI	EUA	65
Osaka University	RI	Japão	65

RI, *research institute*, instituição de pesquisa; TNH, *transnational headquarter*, sede de transnacionais; LF, *local firm*, empresa local.

Fonte: elaboração própria com base em dados do USPTO, 2009.

Na Tabela 10 apresentam-se as instituições autoras dos artigos indexados no ISI citados pelas patentes dos EUA. Esta é a variável relevante, que permite identificar a localização geográfica da origem do conhecimento codificado no artigo e dá ideia da propagação das redes originadas em cada país. Na tabela mostram-se os dados para os vinte países mais citados, sendo que no total foram citados 53 países diferentes, além de sua própria infraestrutura científica. Este é um primeiro sinal da amplitude das redes que se originam nos EUA.

Tabela 10 – Rede global de inovação gerada a partir dos EUA – 2009

País	Citações	RI	TNH	TNS	LF
EUA	4.964	3.975	261	206	522
Japão	532	454	10	2	66
Alemanha	461	318	0	41	102
Inglaterra	321	292	0	9	20
Canadá	286	245	0	8	33
França	252	190	24	9	29
Países Baixos	154	133	0	1	20
Suíça	143	107	4	17	15
Itália	138	105	1	2	30
Austrália	113	96	0	0	17
Suécia	100	87	0	4	9
Bélgica	86	76	0	8	2
Espanha	70	58	0	2	10
Israel	66	64	0	0	2
Finlândia	60	57	0	1	2
Dinamarca	44	31	4	1	8
Escócia	39	36	0	0	3
China	34	33	0	0	1
Coreia do Sul	30	29	0	0	1
Taiwan	28	28	0	0	0

RI, *research institute*, instituição de pesquisa; TNH, *transnational headquarter*, sede de transnacionais; TNS, *transnational subsidiary*, subsidiária de transnacional; LF, *local firm*, empresa local.

Fonte: elaboração própria com base em dados do USPTO, 2009.

Tendências Tecnológicas, Lacunas, Desafios e Potencialidades

Realizada a análise empírica dos principais patenteadores na área de biotecnologia aplicada à saúde na qual o foco recai sobre as potenciais empresas entrantes no mercado a curto e médio prazos, nesta seção o foco se dirige para o estágio atual de desenvolvimento e as perspectivas de futuro para as principais tecnologias relacionadas à biotecnologia. Para tanto, foram consideradas as áreas de Medicina e saúde e Biofármacos e feito o levantamento do cenário atual do seu desenvolvimento tecnológico. E, levando-se em conta a contínua projeção da dinâmica evolutiva das tecnologias avaliadas, foram construídas as rotas tecnológicas tendo em vista o horizonte de 2016 a 2030.

Principais tecnologias em biotecnologia aplicada à saúde

A Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI) e o Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (CGEE) realizaram em conjunto um estudo prospectivo com o intuito de proporcionar uma visão de futuro da biotecnologia no Brasil no período de 2008 a 2025 (CGEE, 2008). Tal iniciativa, finalizada em 2008, tinha como objetivo subsidiar a Iniciativa Nacional de Inovação em Biotecnologia (INI-Biotecnologia).

O escopo desse trabalho compreendeu cinco setores considerados fortemente impactados pelas biotecnologias de fronteira: Medicina e saúde; Biofármacos; Agroindústria; Energia e biocombustíveis; Meio ambiente. Como metodologia, o estudo recorreu a entrevistas estruturadas presenciais com especialistas de cada área sobre as questões gerais acerca do desenvolvimento da biotecnologia no Brasil e à construção coletiva da visão de futuro, compreendendo o desenho dos mapas tecnológicos e estratégicos dos temas.

No desenvolvimento da referida pesquisa foram definidas, dentro dos setores considerados, as principais tecnologias, das quais duas relacionadas à biotecnologia aplicada à saúde – Medicina e saúde; Biofármacos –, que tomamos como insumo para o desenvolvimento do presente estudo prospectivo.

Biotecnologia aplicada em medicina e saúde

Desdobramos as aplicações das áreas de fronteira no setor de Medicina e saúde em nove tópicos tecnológicos associados. No Quadro 1 se apresentam a descrição de cada tópico tecnológico e as áreas de fronteira que têm impacto sobre o seu desenvolvimento.

Quadro 1 – Tópicos associados às aplicações das áreas de fronteira no setor de Medicina e saúde

Ref.	Tópicos associados	Descritivo
T1a	Diagnóstico e terapia molecular	Desenvolvimento de metodologia de diagnóstico molecular de doenças degenerativas, neoplasias e doenças cardio/cerebrovasculares utilizando novas nanoestruturas que permitam interação específica para reconhecimento, diagnóstico, prevenção e tratamento.
T1b	T1b1 - Terapia celular: uso terapêutico	As terapias celulares se baseiam na utilização de células para substituir tecidos afetados por doenças ou lesões. Sua principal fonte são as chamadas células-tronco, que têm a capacidade de se reproduzir e, simultaneamente, se diferenciar em todos os tipos celulares que constituem um organismo adulto.
	T1b2 - Terapia celular: outros usos, p. ex., testes toxicológicos	
T1c	Biomateriais e materiais biocompatíveis	Desenvolvimento de materiais sintéticos ou metálicos, naturais, complexos ou mistos com características de biocompatibilidade e/ou biorreabsorbilidade para promover regeneração e reparação por meio de substituição sintética ou biológica.
T1d	Nanobiomateriais	Produção de nanomateriais e nanodispositivos para diagnósticos, tratamento e funcionalização molecular de superfícies na interação com sistemas biológicos.
T1e	Insumos biológicos ou bioativos para diagnóstico e tratamento	Identificação de novos alvos e compostos terapêuticos e desenvolvimento de formulações para melhorar a assimilação e a biodisponibilidade; adoção do conceito de reconhecimento molecular.
T1f	Medicina intervencionista: procedimentos minimamente invasivos	Procedimentos que evitam o uso de cirurgia invasiva aberta em favor de cirurgia fechada ou local, pela aplicação de materiais estruturais biocompatíveis com ação terapêutica e preventiva.
T1g	T1g1 - Bancos de criopreservação: pele, ossos, córnea e cartilagens	Construção de órgãos e tecidos (total ou parcial) pela interação de células com estruturas tridimensionais artificiais. Desenvolvimento de mecanismos tecnológicos para viabilizar a construção dos substitutos biológicos
	T1g2 - Bancos de criopreservação: órgãos internos, dentes, gengivas, ossos da face	

Fonte: CGEE, 2008.

Biotecnologia aplicada em biofármacos

Desdobramos as aplicações das áreas de fronteira no setor de biofármacos em seis tópicos tecnológicos associados. No Quadro 2 se apresentam a descrição de cada tópico tecnológico e as áreas de fronteira que têm impacto sobre o seu desenvolvimento.

Quadro 2 – Desdobramento dos tópicos associados às aplicações das áreas de fronteira no setor de Biofármacos

Ref.	Tópicos associados	Descritivo	Foco de análise	Tópicos desdobrados
T2a	Biofármacos e biomarcadores baseados na genômica	Identificação de novos alvos terapêuticos, preventivos, de diagnóstico e biomarcadores.	T2a1	Medicamentos personalizados com base na genômica individual.
			T2a2	Vacina contra Aids.
			T2a3	Anticorpos monoclonais contra câncer.
			T2a4	Kit de diagnóstico para câncer e kit de transfecção gênica e análise.
			T2a5	Marcadores de doenças neurodegenerativas.
			T2a6	Identificação e validação de alvos; produtos e terapias para câncer, doenças negligenciadas e degenerativas.
T2b	Desenvolvimento de plataformas de produção de biofármacos	Utilização de células de mamíferos, bactérias, fungos, insetos, plantas e animais como biorreatores para a produção de proteínas recombinantes, vacinas (proteicas e de DNA) e terapia gênica.	T2b1	Produtos e plataformas de bactérias e leveduras humanizadas e murínicas.
			T2b2	Animais transgênicos para produção de biofármacos e órgãos.
			T2b3	Plataforma de células humanas
			T2b4	Produtos e plataformas para produção de bactéria minimAbs, RNAi.
T2c	Plataforma para a produção de nano/microsistemas voltados para a saúde	Materiais e dispositivos nano e microestruturados para uso em terapêutica (sistemas de liberação controlada de fármacos) ou diagnóstico (imagem ou análise).	T2c1	Nanodispositivos para diagnóstico de imagem.
			T2c2	Nanossistemas para vetorização ativa.
			T2c3	Nanossistemas para vetorização passiva.
			T2c4	Nanossistemas e nanodispositivos para aplicação cutânea.
			T2c5	Microsistemas para medicamentos via nasal, oral e cutânea.
			T2c6	Nanossistemas para medicamentos via nasal e oral.
			T2c7	Nanodispositivos para diagnóstico (análise).
			T2c8	Medicamentos neurotrópicos para distúrbios psiquiátricos.
T2d	Produtos à base de ácidos nucleicos	RNA de interferência, vacinas de DNA, DNA plasmidial e viral para fins profiláticos ou terapêuticos.	T2d	Terapiagênica para câncer.

Quadro 2 – Desdobramento dos tópicos associados às aplicações das áreas de fronteira no setor de Biofármacos (cont.)

Ref.	Tópicos associados	Descritivo	Foco de análise	Tópicos desdobrados
T2e	Bioprospecção	Uso da biodiversidade para identificação de novas moléculas com fins terapêuticos.	T2e1	Anti-inflamatórios.
			T2e2	Anticoagulantes e antitrombóticos.
			T2e3	Cardiovasculares.
			T2e4	Antifúngicos.
			T2e5	Ansiolíticos.
			T2e6	Produtos dermatológicos.
			T2e7	Fitoterápicos.
			T2e8	Tratamento do câncer.
T2f	Desenvolvimento de <i>softwares</i> e bancos de dados	Modelagem molecular para melhoramento de moléculas e estratégias terapêuticas, identificação de alvos e farmacovigilância.	T2f	Modelagem molecular; banco de dados; <i>softwares</i> customizados.

Fonte: CGEE, 2008.

Marcos temporais para desenvolvimento das tecnologias em biotecnologia

Considerando essas áreas-chave relacionadas à biotecnologia aplicada à saúde – Medicina e saúde; Biofármacos –, foi feito, por meio de entrevistas com especialistas, o levantamento do cenário atual do seu desenvolvimento tecnológico e aplicadas projeções de desenvolvimento, também propostas pelos especialistas, para construir a rota de desenvolvimento das tecnologias dessas duas áreas no horizonte temporal de 2016 a 2030.

Estágio atual

A capacidade nacional de ciência e tecnologia no campo da biotecnologia, aplicada seja à medicina ou à saúde, encontra-se aquém da capacidade mundial. No panorama mundial, a maior parte das tecnologias que representam as áreas de fronteira apresenta-se distribuída nos estágios de produção/processo e comercialização, ao passo que no Brasil a maior parte está concentrada nas fases de P&D e inovação/implantação.

Medicina e saúde

Há oportunidades tecnológicas que, se bem aproveitadas, podem tornar o país mais competitivo em âmbito internacional. Muitas estratégias, ações e programas têm sido conduzidos para estimular o desenvolvimento tecnológico em áreas estratégicas para o sistema de saúde. As políticas têm priorizado tanto a base tecnológica existente quanto nossa capacidade para desenvolver tecnologias em rotas paralelas às que estão em curso, tais como a incorporação e transferência de tecnologias que poderão resultar em saltos tecnológicos para o complexo industrial da saúde.

Na área dos biomateriais a maioria dos produtos utilizados no Brasil é importada, e, apesar do crescimento do número de grupos de pesquisa, há necessidade de apoio mais estruturado, seja por fomento ou pela construção de redes de laboratórios que possam participar do desenvolvimento tecnológico e análise dos protótipos que estão em curso. Apesar de uma característica intrínseca ao desenvolvimento tecnológico no segmento de órteses e próteses ser a alta dependência de inovações radicais, algumas iniciativas importantes são observadas nessas áreas.

Percebe-se que o país tem avançado nas oportunidades estratégicas identificadas pelo estudo no campo do diagnóstico e terapia molecular (T1a); em biomateriais (T1c), no que diz respeito aos bancos de criopreservação, em particular o de cordão umbilical (T1g). No campo da terapia celular aplicada à prática clínica (T1b), a iniciativa elencada no estudo do CGEE não logrou êxito.

Em relação ao diagnóstico e terapia molecular (T1a), o país avançou além das suas capacidades de P&D; com a nacionalização dos insumos para diagnóstico molecular dos programas nacionais de triagem sanguínea – os testes de ácido nucleico (NAT) –, a produção pública nacional superou as expectativas para o período definido.

No campo das vacinas, o Brasil continua investindo de maneira consistente ao longo das últimas três décadas, o que gerou o domínio na produção de imunobiológicos estratégicos, com estrutura de produção e inovação mundialmente reconhecida.

O país, hoje, também se prepara para se tornar competitivo em insumos biológicos e bioativos para diagnóstico e tratamento (T1e); há um nicho tecnológico privilegiado que ele poderá desenvolver, pois está em estágio avançado entre as etapas de inovação/implantação e de produção/processo.

No campo dos produtos biológicos ocorre um fenômeno diferente em âmbito nacional, observado em particular quando se comparam as PDPs da área de base química com as da área de biológicos. As principais diferenciações encontram-se na estratégia de absorção da tecnologia. A primeira diferença está na competição entre os entes participantes: para a maioria dos produtos há mais de uma parceria firmada, conforme o Quadro 3. A segunda diz respeito ao posicionamento, por indução, das empresas de capital nacional, como as recentemente criadas Bionovis e Orygen, como partícipes do processo de construção da PDP com fabricantes detentores de tecnologia e de capital estrangeiro.

Quadro 3 – Parcerias para o desenvolvimento produtivo firmadas. Brasil – 2013

Produto	Ano previsto para início do processo de produção nacional	Indicação	Laboratório público	Parceiro privado
Adalimumabe	2018	Artriterreumatoide	Bahiafarma	Libbs, Mabxience
			Biomanguinhos	Orygen, Alteogen
			IVB	PharmaPraxis
Certolizumabe	2015-2016	Artriterreumatoide	Biomanguinhos	UCB Pharma, Meizler
Etanercepte	2016-2017	Artriterreumatoide	Bahiafarma	Orygen, Alteogen
			Butantan	Libbs, Mabxience
			IVB	Bionovis
Infliximabe	2015	Artriterreumatoide	Biomanguinhos	Bionovis
			IVB	Bionovis
Rituximabe	2015-2016	Oncológico/Artrite Reumatoide	Butantan	Libbs, Mabxience
			FUNED	Orygen, Alteogen
			IVB	Bionovis
			Biomanguinhos	
Bevacizumabe	2017-2018	Oncológico/DMRI	Tecpar	Biocad
			Butantan	Libbs, Mabxience
			Biomanguinhos	Orygen, Alteogen
			IVB	Bionovis
Cetuximabe	2017	Oncológico	Butantan	Libbs, Mabxience
			IVB	Bionovis
			Biomanguinhos	
Trastuzumabe	2017	Oncológico	Bahiafarma	Libbs, Mabxience
			IVB	Bionovis
Somatropina	2016-2017	Hormônio do crescimento	Biomanguinhos	Cristália
			FUNED	Pfizer

Fonte: elaboração própria com base em dados da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Brasil, 2014).

Entre 2016 e 2020, as tecnologias desenvolvidas mediante processos de transferência de tecnologia permitirão posicionar o país em um estágio que lhe possibilitará participar em bases competitivas do mercado mundial até 2030.

A maioria das tecnologias de fronteira relacionadas à saúde humana tem associação com o desenvolvimento de nanobiomateriais (T1d). Os programas de incentivo e fomento aplicados nesse campo no período recente, como as chamadas públicas para infraestrutura laboratorial, programas especiais em nanociências e nanomateriais (2007 e 2010) e a criação do Sistema Nacional de Laboratórios em Nanociências e Nanotecnologias (SisNano), que objetiva buscar maior interação entre os pesquisadores e facilidade para que se conheçam e se utilizem os equipamentos de nanotecnologia dos institutos nacionais de Ciência e Tecnologia, têm surtido efeitos no campo da pesquisa e do desenvolvimento.

Se, de um lado, a tendência mundial da atenção médica é caminhar para a medicina personalizada, a aceitação de procedimentos minimamente invasivos (T1f) tem se mostrado como vertente indutora e impulsionada por tecnologias de fronteira. O país se posiciona como forte adepto do uso dessas tecnologias, embora o desenvolvimento tecnológico nacional esteja muito aquém do atual estágio mundial.

Em menor intensidade, o desenvolvimento de tecnologias aplicadas a bancos de criopreservação de pele, osso, cartilagem e córnea (T1g1) tem potencial de, no período de 2016 a 2020, estar próximo do avanço tecnológico no cenário internacional. E mesmo que as pesquisas com órgãos e tecidos artificiais para transplantes (T1g1 e T1g2) não tenham avançado no ritmo de outras áreas, permanece a perspectiva de fortalecimento das competências nessa área no próximo período.

De maneira geral, o SUS tem sido o maior incorporador dessas tecnologias, sobretudo por sua escala e capacidade de serviços. A incorporação tecnológica tem sido cada vez mais rápida e com critérios mais bem estruturados e definidos de avaliação de sua qualidade, custo-efetividade e segurança, e caminha para complementar a tomada de decisão mediante o monitoramento da resposta terapêutica à sua incorporação.

Biofármacos

As trajetórias de alguns tópicos – “produtos e plataformas para produção de bactéria minimAbs” (T2b4), “produtos e plataformas de bactérias e leveduras humanizadas e murínicas” (T2b1) e “identificação de alvos para câncer, doenças negligenciadas e degenerativas” (T2a6) – encontram-se na fase de inovação/implantação, com perspectivas de produção em larga escala nos períodos 2016-2020 e 2020-2030.

Quando o foco de uma pesquisa é a bioprospecção (T2e), a Amazônia continua aparecendo na cena internacional como um lugar privilegiado para a descoberta de novas moléculas. No Brasil, atualmente, várias agências federais financiam projetos em bioprospecção que estão sendo desenvolvidos por grupos de pesquisa nas universidades brasileiras e também por empresas farmacêuticas na fase de P&D.

Inúmeras moléculas foram identificadas em nível nacional e levadas para pesquisas em laboratórios, particularmente de universidades, sendo alvos de testes toxicológicos e de atividade.

Paralela à bioprospecção, mas tão importante quanto, é a expressão heteróloga de proteínas. A indústria farmacêutica tem encontrado grandes desafios quando o desenvolvimento de um novo fármaco está vinculado a uma molécula complexa. Os principais resultados obtidos pelos pesquisadores para minimizar esse problema estão relacionados à humanização de bactérias e leveduras (T2b1). Já são vários os produtos disponíveis no mercado e essa tecnologia despontou como um campo de extrema relevância da indústria.

São vários os grupos de pesquisa no país que trabalham na expressão de anticorpos monoclonais – os minimAbs, RNAi (T2b4). Entretanto, a maioria das pesquisas se mantém em escala laboratorial, mas o setor industrial demonstra um forte e crescente interesse no escalonamento produtivo dessa tecnologia.

Na mesma linha de desenvolvimento, o tratamento sistêmico para câncer, que consiste em terapia com agentes citostáticos, tem sido um dos grandes alvos para a inserção de novas moléculas obtidas por rotas biotecnológicas. A identificação de novos alvos para o tratamento tem sido um campo científico de contínuo e crescente interesse no Brasil (T2b1), com grupos de pesquisa altamente qualificados. As principais pesquisas nessa linha buscam identificar as proteínas associadas ao tumor que podem se tornar alvos para o tratamento com anticorpos monoclonais ou ainda outros agentes quimioterápicos.

Os tópicos associados à bioprospecção (T2e) não foram considerados nesta análise.

Um exemplo claro do interesse da indústria nacional em avançar no desenvolvimento tecnológico no campo dos biofármacos foi o número de propostas enviadas até 2014 ao Inova Saúde, programa fruto de parceria entre Ministério da Saúde, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, Agência Brasileira de Inovação (Finep) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). As demandas enviadas para o desenvolvimento de produtos fármacos e biofármacos de interesse público no país somaram R\$ 3,6 bilhões, e os editais publicados para impulsionar o setor disponibilizaram R\$ 1,3 bilhão.

O maior número de projetos apresentados foi no campo de biofármacos, e as empresas líderes dos projetos nesse campo firmaram pelo menos dez parcerias com universidades brasileiras para o desenvolvimento de produtos.

No campo da pesquisa, um exemplo que identifica a priorização de tecnologias de fronteira são as chamadas públicas em apoio à pesquisa em terapia celular. Os editais apoiam projetos de pesquisa básica, pré-clínica e clínica, relacionados ao desenvolvimento de procedimentos terapêuticos inovadores em terapia celular, visando à produção de conhecimentos e ao desenvolvimento de tecnologias sobre terapias celulares, para utilização e incorporação nos serviços de atenção à saúde. Já foram investidos cerca de R\$ 100 milhões de reais em 64 grupos de pesquisa, para o financiamento de 154 projetos, até 2014.

Esses são apenas alguns exemplos concretos de que o Brasil tem buscado desenvolver competências para atuar de forma competitiva em áreas de fronteira mundial.

O Brasil também tem buscado desenvolver competências na área de terapia gênica para o tratamento do câncer (T2d).

A grande maioria dos demais tópicos encontra-se situada no centro do mapa tecnológico, nos estágios de inovação/implantação ou de produção em larga escala, e com potencial de comercialização previsto para o médio ou longo prazo.

Os tópicos em que se vislumbra maior vantagem competitiva para o Brasil, considerando-se horizontes a partir de 2020, são aqueles situados na chamada área de apostas: esses tópicos requerem alto grau de esforço para seu desenvolvimento, como pode ser observado na análise da trajetória desenhada no mapa tecnológico, contudo podem representar inovações com alto conteúdo tecnológico e, conseqüentemente, recompensa para o país.

Os tópicos que se referem a essas apostas foram identificados pelos especialistas e podem ser observados no Gráfico 9. São eles: animais transgênicos para produção de biofármacos e órgãos (T2b2); anticorpos monoclonais contra o câncer (t2a3); medicamentos personalizados com base na genômica individual (T2a1); identificação e validação de alvos, produtos e terapias para câncer, doenças negligenciadas e degenerativas (T2a6).

Rotas tecnológicas

Com base no cenário atual aqui apresentado para as principais tecnologias relacionadas à biotecnologia aplicada à saúde e levando em conta a contínua projeção da dinâmica evolutiva das tecnologias avaliadas, o que inclui as opiniões dos especialistas da área apresentadas no trabalho CGEE (2008), construímos as rotas tecnológicas para medicina e saúde e para biofármacos.

No Gráfico 8 se apresenta a rota para medicina e saúde tendo em vista o horizonte de 2016 a 2030.

Gráfico 8 – Mapa tecnológico das aplicações das áreas de fronteira da biotecnologia no setor de Medicina e saúde. Brasil – 2014-2015, 2016-2020, 2020-2030

Fonte: elaboração própria com base no layout de CGEE, 2008.

No Gráfico 9 se apresenta a rota para biofármacos tendo em vista o horizonte de 2016 a 2030.

Gráfico 9 – Mapa tecnológico das aplicações das áreas de fronteira da biotecnologia no setor de Biofármacos. Brasil – 2014-2015, 2016-2020, 2020-2030

Fonte: elaboração própria com base no layout de CGEE, 2008.

Conclusões e Recomendações

A análise de mercado sugere a biotecnologia como uma rota para que o setor farmacêutico possa reverter a tendência de redução dos retornos sobre investimento da indústria farmacêutica. Some-se a esse cenário a crescente demanda social por medicamentos biológicos, particularmente por sua aplicação nos casos de doenças relacionadas ao envelhecimento populacional.

Entretanto, em geral, as inovações necessárias para o desenvolvimento da biotecnologia são disruptivas, de sorte que praticamente toda a cadeia do processo inovativo será percorrida até a entrada de novo produto ou processo no mercado.

E sendo a propriedade intelectual um dos caminhos para a proteção do desenvolvimento tecnológico, que é um passo intermediário do processo inovativo, uma análise de depósito de patentes pode ser utilizada como forma de análise prospectiva e permite inferir, com certo grau de confiança,

visto que o processo inovativo não é determinístico, certas perspectivas de futuro para o mercado em análise. Por essa razão analisamos as patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) no período de 2000 a 2011 e os despachos relativos a essas patentes, visando a identificar as patentes da área biotecnologia em saúde.

Observamos uma tendência de crescimento do depósito de patentes na área; entretanto, quando se identifica o país de origem da patente e se analisa a distribuição entre residente e não residente, vê-se que a parcela de depósitos de residente apresenta uma tendência de declínio no período de 2007 a 2011. Tal cenário é danoso para o mercado nacional de biotecnologia em saúde, pois mostra o atual domínio tecnológico e um possível futuro domínio de mercado por empresas estrangeiras no momento em que se finalizar a cadeia da inovação relativa à tecnologia que está sendo protegida (ou seja, o produto no mercado).

A identificação dos titulares dessas patentes, a classificação das instituições com maior número de depósitos e a separação dos depósitos de residentes e daqueles não residentes no Brasil permitiram constatar a baixa frequência de universidades ou instituições de pesquisa na lista dos depositantes não residentes, na qual a maioria dos titulares são empresas privadas. Observam-se também nomes de grandes farmacêuticas que estão entrando na área biotecnológica e novas empresas especializadas apenas em biotecnologia. Por sua vez, na lista de titulares residentes com maior número de patentes, em contraponto ao caso dos não residentes, é evidente o predomínio de universidades, seguidas de instituições públicas de pesquisa, como maiores patenteadores nacionais em biotecnologia em saúde. São poucas as empresas privadas encontradas na lista, e até mesmo pessoas físicas são encontradas como titulares, o que evidencia certo descolamento entre o desenvolvimento das pesquisas na área e o interesse do setor empresarial, que certamente dificulta a conclusão da cadeia da inovação com o produto final no mercado.

A identificação do país de origem das patentes de não residente e a classificação daqueles com maior número de patentes evidenciam a liderança dos EUA, com mais que o dobro de patentes do que o segundo lugar na lista. Nos segundo e terceiro lugares se alternam Japão e Alemanha, exceto nos anos 2002 e 2003, em que a França aparece em terceiro lugar.

Para avaliar a inserção do Brasil no cenário internacional de desenvolvimento tecnológico em biotecnologia em saúde, analisamos as patentes depositadas em 2009 no USPTO. Construímos a matriz de interações entre ciência e tecnologia e seu recorte para a área de biotecnologia em saúde, que permite identificar as áreas científicas que têm sido base teórica para o desenvolvimento tecnológico, e com que intensidade.

Esse recorte permite observar, para as patentes dos EUA, Alemanha e França (grandes patenteadores na área), a frequência das citações de artigos de cada uma das áreas científicas definidas pelo ISI, o que possibilita elencar as áreas científicas mais utilizadas para embasar os desenvolvimentos tecnológicos em biotecnologia aplicada à saúde. Proporcionalmente não há grandes variações na distribuição de citações entre áreas científicas para os três países analisados, o que favorece o delineamento de um padrão no uso de conhecimento científico para o desenvolvimento tecnológico em biotecnologia em saúde e, assim, permite identificar as áreas científicas necessárias para embasar tal desenvolvimento.

A inexistência de patentes brasileiras em biotecnologia em saúde na base USPTO no ano em análise evidencia a baixa inserção nacional no cenário de desenvolvimento tecnológico internacional na área.

No cenário internacional, aplicamos uma metodologia para identificar empiricamente as redes globais de inovação, que são interações entre empresas e universidades, em nível global, para desenvolvimento tecnológico. Essa metodologia utiliza patentes concedidas pelo USPTO e suas citações de artigos indexados no ISI para rastrear os fluxos entre as empresas e universidades que fazem parte dessas redes globais de inovação, o que torna possível vincular uma empresa detentora de patente, localizada em um país específico, com o instituto de pesquisa, universidade ou até mesmo uma empresa que seja autora do artigo científico citado no pedido de patente. Cria-se, assim, uma rede de fluxo de conhecimento com origem na instituição autora do artigo científico e destino na instituição depositária da patente. Como a instituição do artigo pode estar em um país diferente do detentor da patente, tal rede adquire uma escala global, permitindo identificar os fluxos globais de conhecimento (codificados nos artigos) utilizados para embasar o desenvolvimento tecnológico.

Especificamente para a biotecnologia em saúde, na análise do país de origem da patente a posição de liderança dos EUA, do Japão e de alguns países europeus é imediatamente evidente. Analogamente, identificando-se o titular da patente e gerando-se a classificação dos maiores patenteadores, novamente observam-se nomes de grandes farmacêuticas que estão entrando na área biotecnológica e também novas empresas especializadas apenas em biotecnologia.

Analisando-se o país da instituição da SNPRs ISI indexada nas patentes, observa-se a posição de liderança dos EUA, cujas citações são quase oito vezes o total de SNPRs ISI indexadas do Japão, na segunda posição, e quase dez vezes o total da Alemanha e da França, respectivamente na terceira e quarta posições. Vale ressaltar também a distribuição entre diversos países da autoria desses artigos, uma vez que quase metade é de autores de fora dos EUA, o que fornece uma pista importante sobre a internacionalização dos fluxos de conhecimento que servem de base para o desenvolvimento tecnológico em biotecnologia. Analogamente, das vinte instituições autoras dos SNPRs ISI indexados mais citadas, há apenas quatro universidades não americanas; tais instituições são do Japão, da Alemanha e do Canadá.

A descrição dos autores institucionais presentes nas citações de artigos ISI indexados das patentes dos EUA permite identificar a localização geográfica da origem do conhecimento codificado no artigo. Tal identificação dá ideia da propagação das redes originadas em cada país, para os vinte países mais citados (entre 53 países diferentes), e de sua própria infraestrutura científica. Este é um primeiro sinal da amplitude das redes que se originam nos EUA.

Entretanto, o Brasil não se insere nessa rede global de desenvolvimento tecnológico em biotecnologia para saúde, o que gera preocupação sobre o futuro do desenvolvimento nacional nesta área, que ainda se encontra na etapa de intensiva utilização da base científica que é, por natureza, internacionalizada e construída, em geral, em rede de pesquisadores e instituições de pesquisa (dadas as coautorias interinstitucionais e citações entre artigos). Para obter os ganhos da utilização de conhecimento externo que a organização em rede permite, o Brasil precisa desenvolver mecanismos (inclusive de política pública) que o levem a se inserir na rede identificada e descrita neste trabalho.

prospectivo. Essa inserção na rede contribuirá fortemente para acelerar as rotas tecnológicas desenhadas nos mapas da seção “Tendências tecnológicas, lacunas, desafios e potencialidades” deste trabalho, aproximando-as das rotas internacionais, que estão, certamente, em um estágio mais avançado de desenvolvimento.

Para desenhar as rotas tecnológicas, valemo-nos das principais tecnologias para Medicina e saúde e Biofármacos, tendo avaliado nove tecnologias da área Medicina e saúde e 28 tecnologias da área Biofármacos. Por meio de entrevistas com especialistas identificamos o estágio atual de desenvolvimento de cada uma delas e, aplicando a projeção de desenvolvimento proposta pelos especialistas na área em CGEE (2008), construímos a rota de desenvolvimento das tecnologias dessas duas áreas no horizonte temporal de 2016 a 2030.

Diversas das rotas prospectadas no Brasil estão distantes das rotas internacionais: algumas estão em estágio de P&D quando no cenário mundial já se encontram em estágio de comercialização, razão pela qual estratégias complementares devem ser traçadas para reposicionar as rotas nacionais, aproximando-as mais das mundiais. Uma proposta de estratégia já citada aqui é a inclusão do Brasil na rede global de inovação na área de biotecnologia em saúde, caracterizada na seção “Tendências tecnológicas, lacunas, desafios e potencialidades”. Especialmente nas etapas mais avançadas da cadeia de inovação, são necessárias ações que vão além de investimento em infraestrutura, pois envolvem frentes como desenvolvimento de recursos humanos, aprimoramento do marco regulatório, aspectos éticos e aceitação pela sociedade, além de aspectos de mercado. No entanto, identificamos no âmbito das políticas públicas para a biotecnologia em saúde uma forte concentração em ações de financiamento de infraestrutura, o que poderá gerar, no futuro, empecilhos ao desenvolvimento de certas tecnologias.

Referências

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Brasil + BIOTEC: Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Biotecnologia. Brasília: MCTI, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie>>. Acesso em: jan. 2014.

BRAUN, T.; GLANZEL, W. & GRUPP, H. The weight of 50 nations in 27 science areas, 1989-1993 (Part I). *Scientometrics*, 33(3): 263-293, 1996.

BRITTO, G. *et al.* Global interactions between firms and universities: global innovation networks as first steps towards a Global Innovation System. *Innovation and Development*, 3(1): 71-88, 2013.

CALIXTO, J. B. Challenges and opportunities for development of biopharmaceuticals in Brazil. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOTECNOLOGIA, 3, 2010, Fortaleza.

CALLAERT, J.; GROUWELS, J. & VAN LOOY, B. Delineating the science footprint in technology: identifying scientific publications within non-patent references. *Scientometrics*, 91(30): 383-398, 2012.

CALLAERT, J. *et al.* Traces of prior art: an analysis of non-patent references found in patent documents. *Scientometrics*, 69(1): 3-20, 2006.

CAMPBELL, D. Pharmerging markets. In: PARTNERING FOR GLOBAL HEALTH FORUM, BIOTECHNOLOGY, 2011, Washington.

CANTWELL, J. The globalization of technology: what remains of the product cycle model. *Cambridge Journal of Economics*, 19(1): 155-174, 1995.

CANTWELL, J. Innovation and information technology in the MNE. In: RUGMAN, A.M. (Ed.). *The Oxford Handbook of International Business*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2009.

CANTWELL, J. & JANNE, O. Technological globalisation and innovative centres: the role of corporate technological leadership and locational hierarchy. *Research Policy*, 28: 119-144, 1999.

CARLSSON, B. Internationalization of innovation systems: a survey of the literature. *Research Policy*, 35(1): 56-67, 2006.

CAVES, R. *Multinational Enterprise and Economic Analysis*. Cambridge: Cambridge University, 1996.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). Estudo prospectivo: Visão de Futuro e Agenda INI Biotecnologia, 2008-2025. *Relatório final*. Brasília, 2008.

COHEN, W.; NELSON, R. & WALSH, J. Links and impacts: the influence of public R&D on industrial research. *Management Science*, 48(1):1-23, 2002.

DUNNING, J. *Multinational Enterprises and the Global Economy*. Workingham: Addison-Wesley Publishing Company, 1995.

DUNNING, J. Globalization, technological change and the spatial organization of economic activity. In: CHANDLER, A.; HAGSTROM, P. & SOLVELL, O. (Eds.). *The Dynamic Firm: the role of technology, strategy, organization and regions*. Oxford: Oxford University Press, 1998.

DUNNING, J. & LUNDAN, S. *Multinational Enterprises and the Global Economy*. 2. ed. Cheltenham: Edward Elgar, 2008.

DUTRÉNIT, G. Introduction to special issue: interactions between public research organizations and industry in Latin America. *Science and Public Policy*, 37(7): 471-472, 2010.

ERNST, D. *Innovation Offshoring: Asia's emerging role in Global Innovation Networks*. Honolulu: East-West Center, 2006.

ERNST, D. & KIM, L. Global production networks, knowledge diffusion and local capability. *Research Policy*, 31(8/9): 1.417-1.429, 2002.

EVALUATE PHARMA. World Preview 2016, Outlook to 2022. Disponível em <<http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp16.pdf>>. Acesso em: jan. 2016.

FERMAN, M. K. S. *Capacitação Brasileira para Produção de Medicamentos Biológicos Similares*, 2010. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro.

FORTUNE. Global 500 2014. Disponível em: <<http://fortune.com/global500/>>. Acesso em: 25 jan. 2014.

FREEMAN, R. The challenge of the growing globalization of labor markets to economic and social policy. In: PAUS, E. (Ed.). *Global Capitalism Unbound: winners and losers from offshore outsourcing*. New York: Palgrave Macmillan, 2007.

GADELHA, C. Sistema produtivo: Complexo Industrial da Saúde. *Projeto Perspectivas do Investimento no Brasil*. Rio de Janeiro, São Paulo: UFRJ, Unicamp, 2009.

HAGEDOORN, J. Inter-firm R&D partnership: an overview of major trends and patterns since 1960. *Research Policy*, 31: 477-492, 2002.

HYMER, S. *The International Operations of National Firms: a study of direct foreign investment*. Cambridge: MIT Press, 1976.

- JAFFE, A. & TRAJTENBERG, M. *Patent, Citations, and Innovation*. Cambridge: MIT Press, 2002.
- KLEVORICK, A. *et al.* On the sources and significance of New York: inter-industry differences in technological opportunities. *Research Policy*, 24: 185-205, 1995.
- KUEMMERLE, W. Building effective R&D capabilities abroad. *Harvard Business Review*, 75(2): 61-70, 1997.
- LEMLEY, M. & SAMPAT, B. Examiner characteristics and patent office outcomes. *Review of Economics and Statistics*, 94(3): 817-827, 2012.
- MACHER, J. T. & MOWERY, D. (Eds.). *Innovation in Global Industries: US firms competing in a new world*. Washington: The National Academies Press, 2008.
- MOED, H.; GLANZENL, W. & SCHMOCH, U. (Eds.). *Handbook of Quantitative Science and Technology Research: the use of publication and patent statistics in studies of S&T systems*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004.
- MOWERY, D. & SAMPAT, B. Universities in national innovation systems. In: FAGERBERG, J.; MOWERY, D. & NELSON, R. (Eds.). *The Oxford Handbook of Innovation*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- NARIN, F. & NOMA, E. Is technology becoming science? *Scientometrics*, 7(3-6): 369-381, 1985.
- NARIN, F.; HAMILTON, K. S. & OLIVASTRO, D. The increasing linkage between U.S. technology and public science. *Research Policy*, 26(3): 317-330, 1997.
- NARULA, R. & ZANFEI, A. Globalization of innovation: the role of multinational enterprises. In: FAGERBERG, J.; MOWERY, D. & NELSON, R. (Eds.). *The Oxford Handbook of Innovation*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- OBSERVATOIRE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES (OST). *Science & Technologie: indicateurs 2006*. Paris: Economica.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). *L'Internationalisation de la R&D Industrielle: structures et tendances*. Paris: OECD, 1998.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). *The Internationalization of Business R&D: evidence, impacts and implications*. Paris: OECD, 2008a.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). *Open Innovation in Global Networks: policy issues*. Paris: OECD, 2008b.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). *The Biotechnology to 2030: designing a policy agenda*. Paris: OECD, 2009.
- PATEL, P. Localised production of technology for global markets. *Cambridge Journal of Economics*, 19(1): 141-153, 1995.
- PATEL, P. & PAVITT, K. *National Systems of Innovation under Strain: the internationalization of corporate R&D*. Brighton: SPRU, 1998.
- PAVITT, K. Uses and abuses of patent statistics. In: VAN RAAN, A. F. J. (Ed.). *Handbook of Quantitative Studies of Science and Technology*. Amsterdam: North Holland, 1988.
- PAVITT, K. What makes basic research economically useful. *Research Policy*, 20(2): 109-119, 1991.
- POWELL, W. W. & GRODAL, S. Networks of innovators. In: FAGERBERG, J.; MOWERY, D. & NELSON, R. (Eds.). *The Oxford Handbook of Innovation*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- REDE ALICE/Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Dados disponíveis em: <<http://alicesweb.mdic.gov.br/>>. Acesso em: jan. 2014.

REIS, C.; LANDIM, A. & PIERONI, J. P. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. *BNDES Setorial*, 34: 5-44, 2011.

REIS, C.; PIERONI, J. P. & SOUZA, J. O. B. Biotecnologia para Saúde no Brasil. *BNDES Setorial*, 32: 193-230, 2010.

RIBEIRO, L. C. *et al.* Matrices of science and technology interactions and patterns of structured growth: implications for development. *Scientometrics*, 83(1): 55-75, 2010.

RIBEIRO, L. C. *et al.* *Unveiling Global Innovation Networks*. Belo Horizonte: Cedeplar-UFMG, 2012.

ROACH, M. & COHEN, W. Lens or prism: Patent citations as a measure of knowledge flow from public research. *Management Science*, 59(2): 504-525, 2013.

SCHUMPETER, J. A. *Teoria do Desenvolvimento Econômico*. 2. ed. São Paulo: Nova Cultural, 1985.

TIJJSSEN, R. Measuring and evaluating science-technology connections and interactions. In: MOED, H.; GLANZEL, W. & SCHMOCH, U. (Eds.). *Handbook of Quantitative Science and Technology Research: the use of publication and patent statistics in studies of S&T systems*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004.

TIJJSSEN, R.; BUTER, R. K. & VAN LEEUWEN, N. Technological relevance of science: an assessment of citation linkages between patents and research papers. *Scientometrics*, 47(2): 389-412, 2000.

UNITED NATIONS CONFERENCE ON TRADE AND DEVELOPMENT (UNCTAD). *World Investment Report 2005: transnational corporations and the internationalization of R&D*. Geneva: United Nations Conference on Trade and Development, 2005.

UNITED NATIONS CONFERENCE ON TRADE AND DEVELOPMENT (UNCTAD). *World Investment Report 2006. FDI from Developing and Transition Economies: implications for development*. Geneva: United Nations Conference on Trade and Development, 2006.

UNITED NATIONS CONFERENCE ON TRADE AND DEVELOPMENT (UNCTAD). *World Investment Report 2011: non-equity modes of international production and development*. Geneva: United Nations Conference on Trade and Development, 2011.

VERBEEK, A.; DEBACKERE, K. & LUWEL, M. Science cited in patents: a geographic “flow” analysis of bibliographic citation patterns in patents. *Scientometrics*, 58(2): 241-263, 2003.

VERBEEK, A. *et al.* *Science and Technology Interplay: a modelling approach on a regional level*. Brussels: EC DG Research, 2002.

ZITT, M. & BASSECOULARD, E. Internationalization of science in the prism of bibliometric indicators: journals, collaboration, and geographic distribution. In: MOED, H.; GLANZEL, W. & SCHMOCH, U. (Eds.). *Handbook of Quantitative Science and Technology Research: the use of publication and patent statistics in studies of S&T systems*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004.