

"A FEA e a USP respeitam os direitos autorais deste trabalho. Nós acreditamos que a melhor proteção contra o uso ilegítimo deste texto é a publicação online. Além de preservar o conteúdo motiva-nos oferecer à sociedade o conhecimento produzido no âmbito da universidade pública e dar publicidade ao esforço do pesquisador. Entretanto, caso não seja do interesse do autor manter o documento online, pedimos compreensão em relação à iniciativa e o contato pelo e-mail bibfea@usp.br para que possamos tomar as providências cabíveis (remoção da tese ou dissertação da BDTD)."

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ECONOMIA, ADMINISTRAÇÃO E CONTABILIDADE
DEPARTAMENTO DE ADMINISTRAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ADMINISTRAÇÃO

**INOVAÇÕES EM PRODUTOS E A CONTINUIDADE DOS MERCADOS E EMPRESAS DA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA: O CASO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS**

Jorge Anselmo Júnior

Orientador: Prof. Dr. Abraham Sin O. Yu

SÃO PAULO
2006

Prof.^a Dr.^a Suely Vilela
Reitora da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Carlos Roberto Azzoni
Diretor da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade

Prof. Dr. Isak Kruglianskas
Chefe do Departamento de Administração

Prof. Dr. Lindolfo Galvão de Albuquerque
Coordenador do Programa de Pós Graduação em Administração

JORGE ANSELMO JÚNIOR

**INOVAÇÕES EM PRODUTOS E A CONTINUIDADE DOS MERCADOS E EMPRESAS DA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA: O CASO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS**

Dissertação apresentada ao Departamento de Administração da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da Universidade de São Paulo como requisito para a obtenção do título de Mestre em Administração de Empresas.

Orientador: Prof. Dr. Abraham Sin O. Yu

SÃO PAULO

2006

Dissertação defendida e aprovada, em 09.01.2007, no Programa de Pós-Graduação em Administração, pela seguinte comissão julgadora:

Prof. Dr. Abraham Sin Oih Yu

Prof. Dr. Paulo Tromboni de Souza Nascimento

Profª Drª Nadia Araci Bou Chacra

Anselmo Júnior, Jorge

Inovações em produtos e a continuidade dos mercados e empresas da indústria farmacêutica: o caso dos antiinflamatórios / Jorge Anselmo Júnior. -- São Paulo, 2006.

210 p.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2006
Bibliografia.

1. Desenvolvimento de produtos 2. Inovações tecnológicas 3. Indústria farmacêutica 4. Antiinflamatórios I. Universidade de São Paulo. Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da USP II. Título.

CDD – 658.575

**À minha doce esposa e amiga, Rosangela,
pela fé, amor e sabedoria inspiradora.**

**À minha filha, Vitória Regina,
pelo carinho e compreensão.**

**Aos meus pais, Regina e Jorge,
por terem me mostrado,**

a força da educação e da honra.

**Para meus amigos da família Mazzoncini
em especial ao Prof. Mauro Mazzoncini**

(In Memoriam)

Pelos ensinamentos primordiais na juventude.

AGRADECIMENTOS

Nesta página, manifesto esse sentimento básico da natureza humana, minha gratidão, às diversas pessoas, amigos e colegas que direta ou indiretamente estimularam, inspiraram ou contribuíram para este trabalho.

Ao Prof. Dr. Abraham Sin O. Yu pela sua confiança e coragem ao empreendermos juntos esta aventura na análise das grandes empresas farmacêuticas frente às diferentes inovações científicas, tecnológicas e de mercado, pelas suas irrestritas contribuições alicerçadas na experiência de vida acadêmica, profissional e como ser humano. Sinto-me extremamente honrado e agradecido por tê-lo como orientador e mestre, principalmente pelas suas qualidades humanas, entre elas a sabedoria e a paciência.

Aos professores Dr. Paulo Tromboni de Souza Nascimento e Dr. James Terence Couter Wright pelas valiosas contribuições por ocasião do exame de qualificação.

Aos meus professores do curso de mestrado na Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da Universidade de São Paulo na Área de Administração pelo aprendizado e espaço para a discussão e estímulo para atingir os meus objetivos. Entre eles, os Profs. Drs. Adalberto Américo Fischmann, Oswaldo Scaico, Marilson Alves Gonçalves, Mario Tanabe, Joel Dutra e Maria Tereza Leme Fleury.

Ao Prof. Alvair Silveira Torres Júnior, por ter me auxiliado e permitido a participação como monitor em suas disciplinas.

Aos colaboradores da Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Administração pelo carinho e diligência com que sempre me trataram, em especial a Valéria Lorenção, Francisco Costa Oliveira, Maria Aparecida Sales, Luciene Cibele Soares e Márcia Gomes Novo.

Sou grato também a Daniela Alves Martins, Fabiana Caseiro e Eloísa Aléssio, colaboradores da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Administração pela disposição dedicação oferecida.

Finalmente, agradeço aos amigos, da Empresa Alcon Laboratórios do Brasil Ltda, pois muitas das minhas realizações não teriam acontecido sem o apoio e participação deles, em especial da Lygia Casella Piazza e Lucas Vieira.

E a Deus, por cada instante ...

“Há homens que lutam um dia
e são bons,
Há homens que lutam um ano
e são melhores,
Há aqueles que lutam muitos anos
e são muito bons,
Porém há os que lutam toda a vida,
Estes são os imprescindíveis”.

Bertold Brecht

RESUMO

Muitos pesquisadores avaliaram o interior das indústrias e apresentaram inúmeras teorias e modelos sobre a freqüente dificuldade das empresas bem sucedidas em replicar seus êxitos quando são desafiadas pelas mudanças tecnológicas e pela estrutura do mercado. Nesse contexto, esta pesquisa analisa a indústria farmacêutica através dos medicamentos antiinflamatórios em um período de 200 anos, a fim de verificar o comportamento das diferentes farmacêuticas globais frente aos mesmos desafios impostos pela evolução científica, tecnológica e de mercado. Para isso, depois de analisar os modelos e teorias sobre o dilema e o potencial criativo e destrutivo da inovação tecnológica, o estudo procurou identificar as diferentes “ondas” de evolução tecnológica, classificar as inovações realizadas nos produtos antiinflamatórios durante essas ondas, identificar as empresas que realizaram essas inovações e acompanhar, através de inúmeras árvores genealógicas, a trajetória das empresas inovadoras desde o seu surgimento até os dias atuais. A análise e o acompanhamento foram confrontados com dados secundários recentes do mercado farmacêutico nacional, que permitiram a observação de fenômenos intrigantes relacionados ao setor estudado. Verificamos que produtos desenvolvidos há mais de um século não são substituídos por recentes, elaborados com tecnologia de última geração, que geram novos mercados. Além disso, as grandes empresas estabelecidas parecem possuir peculiaridades que favorecem as relações de cooperação de interesse privado ou público-privado quando essas empresas enfrentam a evolução tecnológica, contrariando o tradicional fenômeno Schumpeteriano imposto pelas novas tecnologias que sucumbiram empresas de diversos outros setores ao longo do tempo. O estudo conclui, através da investigação e análise dos dados, que o dilema da inovação se aplica de forma diferente na indústria farmacêutica que é influenciada, além da tecnologia, por vários outros fatores externos: políticos, sociais e estrutura de mercado que contribuem para a sustentação das grandes empresas farmacêuticas nas primeiras posições do setor.

Palavras-Chave: Desenvolvimento de produtos, Inovações tecnológicas, Indústria farmacêutica, Antiinflamatórios.

ABSTRACT

Many scholars searched inside the industries and presented countless theories and models on frequent difficulties of successful firms to replicate their successes when they are challenged by the technological and market structure changes. In this context, this study analyzes the pharmaceutical industry through antiinflammatory medicine during a period of 200 years. The purpose is to evaluate the behavior of different large global firms challenged by the same difficulties imposed by, technological and market changes. For this reason, after analyzing theories and models on the innovation dilemma, and the creative and destructive potential of the technological innovation, this study identified the different waves of technological evolution in the pharmaceutical industry history, classified the fulfilled innovations in the anti-inflammatory medicines according these scientific and technological evolutions, identified the firms that carried out these innovations and accompanied, through many corporate genealogy of large global pharmaceuticals, the trajectory of the innovatory firms from their beginning to the current days. The analysis and the results were confronted by recent data in the Brazilian market, which allowed the observation of many intriguing phenomenas. The phenomenas are as follows; We discovered products developed there are more than one century old. They were not substituted by the new products, developed with the newest technologies, which produce new markets. Besides, it seems that the established firms have peculiarities that favor the cooperation relations of private or private-public interest. When these firms face the technological evolution, contradicting the traditional phenomenon Schumpeterian imposed by the new technologies that succumbed firms in several other sectors along the time. The study concludes through the investigation and analysis of the data, that the technological innovation dilemma theories are applied in a different way. In the pharmaceutical industry that is influenced, besides the technology, by several other external factors, such as political, social and market structure that contribute to remain the large global pharmaceutical firms in the first positions of the sector.

Keywords: Product development, Technological innovation, Pharmaceutical industry, Antiinflammatory medicine.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE GRÁFICOS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
1 A RELEVÂNCIA DA INOVAÇÃO TECNOLÓGICA E O OBJETO DE PESQUISA.....	13
1.1 O Objeto de Pesquisa.....	18
1.2 Apresentação do Problema.....	19
1.3 A Pergunta.....	20
1.4 As Principais Justificativas para o Estudo.....	21
1.5 Contribuições Esperadas.....	25
2 BASE CONCEITUAL.....	28
2.1 Introdução.....	28
2.2 As Categorias das Inovações Tecnológicas.....	29
2.3 Planejamento da Tecnologia.....	35
2.4 A Dinâmica da Inovação.....	37
2.5 O Dilema da Inovação.....	38
2.6 Síntese da Literatura Avaliada.....	48
3 Modelo Analítico de Estudo.....	49
4 INOVAÇÕES EM ANTIINFLAMATÓRIOS.....	55
4.1 O Princípio Básico de Funcionamento dos Produtos Farmacêuticos.....	55
4.2 A Evolução Científica e Tecnológica e o Desenvolvimento de Novos Produtos na Indústria Farmacêutica.....	59
4.3 O Surgimento dos Antiinflamatórios.....	66
4.4 A Classificação das Inovações dos Fármacos Antiinflamatórios.....	68
4.5 As Diferentes Mudanças Tecnológicas e sua Difusão na Indústria.....	70
4.5.1 Antiinflamatórios, Analgésicos e Antipiréticos Não Esteroidais (AINEs).....	72
4.5.2 Os Produtos Antiinflamatórios Esteroidais (AIEs).....	78
4.5.3 Antiinflamatórios Imunossupressores.....	80
4.5.4 Outros Antiinflamatórios.....	82
4.6 Síntese do Capítulo.....	83
5 O DESENVOLVIMENTO E CONSOLIDAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA ENTRE 1800 – 2006: <i>Uma História da Ciência, Tecnologia e de Marketing</i>	85
5.1 Introdução.....	85
5.2 A Abrangência da História.....	86
5.3 Início e Consolidação da Indústria Farmacêutica Moderna.....	86
5.4 A Emergência das Outras Empresas Farmacêuticas Globais de Antiinflamatórios.....	95
5.5 A Dinâmica da Inovação na Indústria Farmacêutica.....	102
5.6 A Evolução Científica Fertilizando a Árvore Genealógica da Indústria Farmacêutica.....	114
5.7 Síntese do Capítulo.....	124
6 A INTEGRAÇÃO DAS INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS, MERCADO E A EVOLUÇÃO DAS EMPRESAS FARMACÊUTICAS.....	125
6.1 Introdução.....	125
6.2 A Intrigante Relação entre a Melhoria de Desempenho e a Manutenção dos Produtos Farmacêuticos Existentes.....	136
6.3 O Aumento da Especificidade dos Produtos e os Novos Mercados.....	146
6.4 As Inovações Modulares Promovem Aumento de Desempenho ou Geram Atributos nos Produtos Antiinflamatórios?.....	151
6.5 Resumo.....	153
7 AS ESTRATÉGIAS DE MERCADO ALAVANCADAS PELAS DIFERENTES INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS.....	156
7.1 A Diversificação como Fator Decisivo para o Sucesso das Empresas Farmacêuticas.....	158
7.2 Resumo.....	166
8 CONCLUSÕES.....	167
8.1 Primeiras Considerações.....	167
8.2 Síntese da Pesquisa.....	168
8.3 Considerações Finais.....	170
8.4 Limitações da Pesquisa.....	172
8.5 Extensões e Propostas para Pesquisa Futura.....	173

9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	176
10	APÊNDICES	182

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Mudança Tecnológica de Ruptura: “Winchester - <i>disk drive</i> ” (1981)	43
Tabela 02 - Mudança Tecnológica Incremental.....	44
Tabela 03 - Evolução Tecnológica no Desenvolvimento de Fármacos	64
Tabela 04 – Grupos Farmacológicos e Arquiteturas dos Antiinflamatórios	72
Tabela 05 - Derivados do Ácido Salicílico (Estrutura Molecular).....	74
Tabela 06 - Derivados do Ácido Salicílico	75
Tabela 07 - Derivados do Ácido Arilacético.....	76
Tabela 08 - Derivados da Cortisona.....	79
Tabela 09 - Imunossuppressores	80
Tabela 10 - 20 Principais Produtos Farmacêuticos da Biotecnologia	81
Tabela 11 - Outros Antiinflamatórios	83
Tabela 12 - Fármacos Isolados de Fontes Naturais (1800 – 1920)	88
Tabela 13 - Desenvolvimento de Novos Fármacos por Nacionalidade (1800 – 1900).....	89
Tabela 14 - Desenvolvimento de Novos Fármacos por Nacionalidade (1901 – 1930).....	99
Tabela 15 - Gerações Evolutivas e as Principais Conseqüências (1820 – 1993)	103
Tabela 16 - Cinco Gerações de Inovação e os Países de Concentração	104
Tabela 17 - Resumo dos Principais Eventos associados à Evolução Científica, Tecnológica e Mercadológica na Indústria Farmacêutica.....	110
Tabela 18 - Ondas Evolutivas x Inovações Tecnológicas x Empresas	127
Tabela 19 - Os 10 maiores faturamentos em produtos AINEs - Mercado Brasileiro.....	132
Tabela 20 - Vendas dos Genéricos do Fármaco Diclofenaco de Potássio (Cataflan [®]) - Brasil.....	135
Tabela 21 – Atributos dos Corticosteróides Mensurados em Relação a Hidrocortisona	138
Tabela 22 - Impacto da Inovação Arquitetural no Desempenho da Cortisona x Hidrocortisona.....	140
Tabela 23 - Impacto da Inovação Arquitetural no Desempenho da Hidrocortisona Betametasona	141
Tabela 24 - Impacto da Inovação Arquitetural no Desempenho da Dexametasona x Bexametasona.....	142
Tabela 25 - Esteróides adrenocorticais antiinflamatórios	144
Tabela 26 - Efeito de substituintes sobre a atividade dos esteróides adrenocorticóides	145
Tabela 27 - Potência de alguns esteróides de aplicação tópica	146
Tabela 28 – Especificidade Genérica dos Antiinflamatórios	148
Tabela 30 <i>Portfolio</i> de Terapias por Empresas Globais no Brasil.....	157
Tabela 31 - Terapias Específicas Ocupadas pelas Farmacêuticas Globais no Brasil.....	158
Tabela 32 - Produtos Antiinflamatórios Comercializados por Empresas Globais no Brasil.....	162
Tabela 33 - Exemplo de Empresas Globais x Produtos Antiinflamatórios no Brasil.....	163
Tabela 34 - Aspectos Analisados no Estudo.....	174

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 - Impacto das Novas Tecnologias de Cabeça de Leitura – Escrita na Sustentação da Trajetória de Melhoria na Densidade de Gravação.....	44
Gráfico 02 - Liderança das Empresas Estabelecidas em Tecnologias Incrementais (Parte A)	46
Gráfico 03 - Liderança das Empresas Estabelecidas em Tecnologias Incrementais (Parte B)	47
Gráfico 04 - Origem dos 971 lançamentos nos EUA entre 1940 e 1975	61
Gráfico 05 - Investimentos em P&D de Novos Fármacos	62
Gráfico 06 - Taxa de Inovações x Gerações Tecnológicas	106
Gráfico 07 - Os 10 Maiores Faturamentos em Produtos AINEs - Brasil	133
Gráfico 08 – As 10 Maiores Vendas em Unidades de Produtos AINEs Brasil.....	134
Gráfico 09 - Efeito Farmacológico Relativo à Hidrocortisona	139
Gráfico 10 - Melhoria do Atributo Potência de AIEs e as Inovações Incrementais.....	146
Gráfico 11 - Especificidade em Relação ao Tempo	150
Gráfico 12 - Terapias Específicas x Farmacêuticas Globais	162
Gráfico 13 - Inovações em Antiinflamatórios Realizadas por Diferentes Empresas Globais	163

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Chave e Fechadura – Os Componentes Primários do Estudo	32
Figura 02 - Modelo Henderson e Clark – Classificação de Inovações	32
Figura 03 - Framework – Curva S	36
Figura 04 - Modelo Analítico de Estudo.....	53
Figura 05 - Ilustração Preliminar do Modelo.....	56
Figura 06 - Ilustração Completa do Modelo Chave-Fechadura	56
Figura 07 - Possíveis Variáveis Contempladas pelo Modelo Chave-Fechadura.....	58
Figura 08 - Mecanismo Associado ao Processo Inflamatório.....	67
Figura 09 - Mecanismo de Funcionamento dos Produtos Antiinflamatórios.....	68
Figura 10 - Classificação de Inovações dos Antiinflamatórios.....	70
Figura 11 - Ilustração do Produto Celebrex®	77
Figura 12 - Genealogia Bayer	92
Figura 13 - Estrutura Molecular - Derivados da Salicilina	93
Figura 14 - Representação da Síntese de Kolbe.....	94
Figura 15 - Aspirina® mais de um século de História.....	97
Figura 16 - Genealogia Novartis.....	97
Figura 17 - Genealogia GSK.....	100
Figura 18 - Genealogia Merck	115
Figura 19 - Genealogia Pfizer.....	117
Figura 20 - Genealogia Wyeth.....	118
Figura 21 - Genealogia Bristol.....	119
Figura 22 - Os diferentes caminhos para as F&As do setor farmacêutico	120
Figura 23 - Genealogia Sanofi-Aventis	121
Figura 24 - Genealogia Roche	124
Figura 25 - Classificação de Inovações dos Antiinflamatórios – Arquitetural e Incremental.....	126
Figura 26 - Família dos Salicilatos – Inovações Incrementais.....	140
Figura 27 - Estrutura Molecular da Dexametasona e Betametasona.....	142
Figura 28 - Inovações Incrementais sobre uma mesma Arquitetura e Conceito Central	143
Figura 28 - Classificação de Inovações dos Antiinflamatórios – Inovação Modular.....	152
Figura 29 - Evolução das Curvas S para um Mercado Existente	154
Figura 30 - Evolução das Curvas S para múltiplos Novos Mercados Concorrentes.....	155
Figura 31 - Relação entre Diversidade de Terapias Específicas e Inovações em Antiinflamatórios	162
Figura 32 - Síntese da classificação de Inovações dos Antiinflamatórios.....	162

1 A RELEVÂNCIA DA INOVAÇÃO TECNOLÓGICA E O OBJETO DE PESQUISA

Nas últimas três décadas, temos observado uma intensa revolução no universo científico causada pelo aparecimento de inúmeras tecnologias em diversas áreas. Entre essas tecnologias, uma de maior relevância, a biotecnologia, que influenciou vários setores, principalmente o da saúde, alterando a estrutura industrial desse setor.

Tal fato torna mais atual um fenômeno muito observado, porém pouco entendido na área de administração. Evidenciamos aqui o fenômeno relacionado à capacidade de replicação do sucesso das empresas estabelecidas ao longo do tempo quando têm de enfrentar o surgimento de novas tecnologias, mais precisamente enfrentar a inovação. Segundo Christensen (1992, p. 1), empresas de diversos setores, que a princípio são bem sucedidas e administradas por gestores competentes, fracassam ao se depararem com situações inovadoras, tais como o aparecimento de novas tecnologias, que afetam o mercado existente e promovem o surgimento de novos.

O estudo sobre o impacto da inovação nas empresas surgiu há várias décadas e ainda hoje é uma das áreas mais ativas e atrativas entre as pesquisas sobre gerenciamento. A inovação tecnológica tem sido apresentada como fator crucial para o crescimento e sucesso das empresas nos diversos setores, cada vez mais competitivos. Entretanto, apesar de um corpo substancial de literatura referente ao assunto, muitos de seus aspectos, entre eles, seu caráter dilemático, são pouco compreendidos, mesmo sendo um fator que pode conduzir grandes empresas ao fracasso dentro de um mesmo setor (Christensen, 2001).

Vários estudos sobre o impacto da inovação tecnológica nos diferentes setores industriais e de serviços foram realizados, principalmente em função desse caráter ambíguo e paradoxal, que surge com o seu nascimento, a partir das invenções e novas descobertas internas ou externas às empresas, influenciadas ou não pelo mercado, inoculadas por cientistas ou simples inventores, decorrentes do acaso ou de profunda base científica e, invariavelmente, causando mudanças imperceptíveis ou avassaladoras e destruindo e, ao mesmo tempo, criando novos

mercados, competências, empresas ou setores inteiros (Schumpeter, 1934, 1939, 1982; Abbernathy e Utterback, 1975; Utterback, 1996; Christensen, 1992, 2001; Pisano, 1990, 1991, 1997; Leonard-Barton, 1988, 1992, Foster e Kaplan, 2002; Klepper e Simons, 2005). Esses fatores tornam o assunto inovação intrigante e têm atraído, ao longo de décadas, inúmeros pesquisadores na tentativa de decifrar a dinâmica da inovação, compreendê-la e, ao mesmo tempo, transmitir, através dos inúmeros relatos, os diversos achados.

Nesse contexto, é possível citar vários exemplos envolvendo esse fenômeno, no qual setores inteiros formados por empresas bem sucedidas falham frente à mudança da ciência, da tecnologia ou do mercado. Entre esses, podemos citar exemplos em diferentes épocas da história moderna, como o caso das empresas de transporte do início do século XVIII que eram servidas inicialmente por diligências, carruagens ou embarcações à vela para prestação dos serviços de transporte e foram subitamente destruídas com o advento do transporte a vapor, navios e trens. Esse fenômeno também ocorreu no século XIX com a introdução da indústria têxtil, criada inicialmente na Inglaterra, que levou quase ao desaparecimento total do trabalho artesanal, antes realizado por milhares de famílias em diferentes pontos do globo (Schumpeter, 1942).

Outro exemplo desse dilema e ambigüidade atrelados à inovação é o caso da Eli Lilly, que demonstra um caso de excesso de desempenho associado à aplicação “inadequada” de uma inovação tecnológica, fatores que forçaram a precipitação de uma mudança na base da competição de mercado. A Lilly, 12ª empresa farmacêutica mais bem sucedida do mundo em 2002, perdeu, na década de 80, parte considerável do mercado de insulina, pois permitiu a entrada da empresa Novo, hoje Novo Nordisc, mesmo após ter investido US\$ 1 bilhão na purificação total da insulina através da contratação da Genentech para o desenvolvimento de um processo biotecnológico para a obtenção de um produto mais puro, a fim de atender as necessidades de 1% do mercado mundial, que reclamava por ser alérgica ao produto existente à base de insulina de porco.

Enquanto a Novo, na referida década, utilizou a estratégia de investimentos modestos, enfocados apenas na alteração da embalagem para a utilização através da aplicação rápida e discreta da insulina de porco existente, desenvolvendo, para isso, a embalagem *pen*. Dessa forma, conquistou parte do mercado. Esse exemplo ilustra e enfatiza o dilema da inovação no

aspecto excesso de desempenho do produto frente à real demanda de mercado (Christensen, 2001).

Adams e Mueller (1986, p.102) e Oster (1982), ainda nesse contexto, tentaram explicar, através da avaliação do setor de aço, porque a maioria das siderúrgicas americanas perdeu, ao longo da década de 1950, grande parte do mercado americano de aço para as siderúrgicas coreanas e japonesas. Apesar de várias explicações, a causa raiz está associada a não adoção de uma nova tecnologia de produção baseada em fornalhas básicas movidas a oxigênio ou conversor austríaco, ou, simplesmente, o forno fechado. Essa tecnologia reduziu o tempo médio de usinagem de 8 horas, em fornos convencionais abertos, para 40 minutos em fornos fechados, processo adotado rapidamente por siderúrgicas estrangeiras que penetraram no mercado americano.

À primeira vista, é possível dizer que houve uma péssima gestão do negócio, porém é difícil aceitar o fato de que tal atitude tenha se estendido para os gerentes de diversas empresas de um mesmo setor e país. O fato, além da possível miopia gerencial, é que as empresas estabelecidas, na maioria das vezes, deixam para os novos entrantes os riscos e custos da adoção de uma tecnologia nova e permanecem com a “obsoleta”. Foi o que aconteceu com as siderúrgicas americanas: elas evitaram essa adoção, pois possuíam, desde a década de 50, nos EUA, uma capacidade para a geração de 40 milhões de toneladas de aço e não queriam alterar a organização industrial vigente, no entanto surgiu o novo e este substituiu o existente.

Existem diversos outros exemplos de fracasso empresarial frente a inovação que substitui a tecnologia e o mercado existente, pois o novo passa a atender as demandas antigas além de oferecer novas possibilidades. Christensen (1992, p. 2) ilustra sua tese com vários exemplos como o caso da IBM, que não teve êxito diante da transição do minicomputador para os microcomputadores, e o caso da Sears em relação à manutenção do sucesso dos cartões de crédito introduzidos pela própria empresa. Apresenta, ainda, alguns casos de sucesso empresarial como, por exemplo, o da Empresa Allen Bradley, que se superou ao enfrentar o surgimento de uma tecnologia radicalmente diferente da existente, o que permitiu o surgimento da automação dos processos através de controladores e atuadores eletrônicos contra os elementos eletromecânicos presentes no mercado. Parece que a empresa conseguiu vislumbrar e aproveitar a oportunidade e, com isso, replicar o sucesso anterior através da adoção da nova tecnologia, no mesmo momento em que diversas outras empresas do setor,

antes bem sucedidas, evitaram tal adoção e falharam, perdendo, com isso, seu potencial de lucratividade, como a GE e a Westinghouse.

Dessa forma, podemos deduzir que todos esses estudos demonstram que, indiscutivelmente, a inovação tecnológica é um assunto de extrema relevância, principalmente na época atual, marcada por uma economia globalizada, na qual apenas a gestão enfocada na produtividade e qualidade não tem sido suficiente para assegurar o sucesso das empresas, que, gradativamente, se inserem em mercados cada vez mais competitivos em quase todos os setores. Essa competição, a princípio, pode ser superada com a inovação, ou seja, através da introdução consciente e oportuna de novos produtos e serviços, ou transformação de idéias inovadoras em projetos lucrativos (Drucker, 1985), que, sucessivamente, agregam novos valores aos consumidores, porém, paradoxalmente, corroem algumas empresas do setor ou, até mesmo, setores inteiros (Klepper; Simons, 2005).

Esse paradoxo também foi observado e evidenciado, conforme mencionado, por diferentes pesquisadores e autores em diferentes níveis, econômico e administrativo. Podemos citar Abbermathy e Utterback (1975); Utterback (1996) e Utterback e Suárez (1993, 1995) que pesquisaram setores industriais isoladamente e estudaram, retrospectivamente, o ciclo evolutivo de diversos setores industriais, entre eles, as indústrias da máquina de escrever, vidros, gelo natural, televisores e lâmpadas, e com auxílio de diversos estudos realizados por outros pesquisadores, que também avaliaram a história ou a evolução de setores industriais específicos, como os de aeronaves civis, estudado por Kim e Utterback (1986), rayon (Hollander, 1965; Nolet e Utterback, 1978), vidro (Scoville, 1948; Nolet e Utterback, 1978), calculadoras (Utterback; Suárez, 1993), supercondutores (Afuah; Utterback, 1991), petroquímicas (Enos, 1962), recipientes de vidro (Tushman; Philip, 1986) e microcomputadores (Thushman; Philip, 1990).

Esses autores analisaram a relação entre a inovação do produto e processo e desenvolveram, a partir dessa relação, o “Modelo da Dinâmica da Inovação”, além de formularem a hipótese do “Projeto Dominante” (Utterback, 1996), que explica o surgimento e morte de empresas de um mesmo setor em função do surgimento das ondas de inovações tecnológicas que geram mudanças, inclusive a criação de novos mercados.

Segundo Christensen (1992), parece não existir nenhuma relação ou padrão nas mudanças tecnológicas que levaram as diferentes empresas de diversos setores ao fracasso. Em alguns casos, as novas tecnologias expandiram-se muito rapidamente; em outros, a mudança e transição levaram décadas. Em algumas situações, as novas tecnologias eram complexas e caras para desenvolver; em outras, as tecnologias implacáveis eram simples extensões daquilo que as empresas líderes já haviam feito melhor do que ninguém. O que parece ser comum a todas foi o momento no qual as decisões relacionadas à adoção das inovações foram tomadas pelos administradores, ou seja, todas as empresas estavam no topo ou classificadas entre as melhores do seu setor.

Os estudos realizados por Christensen (1992, 2001) sobre as Inovações de Ruptura, Curva “S” e a Dinâmica da Inovação Tecnológica em diversos setores industriais, no contexto das teorias “destruidoras” associadas à inovação, também demonstraram alguns paradoxos e hipóteses intrigantes. O pesquisador avaliou, retrospectivamente, a evolução de várias indústrias para entender como e por que elas crescem, nascem e morrem em função do nível de mudanças tecnológicas, que promovem alterações na estrutura de mercado, alcance global, forma de integração vertical ou horizontal e atendimento às necessidades dos clientes. Aprofundou-se, principalmente, na indústria do *disk drive*, pelo seu curto ciclo de vida, fator que favoreceu a verificação de fenômenos importantes para as conclusões encontradas.

O intrigante é que o estudo sobre a indústria do *disk drive* conduziu o pesquisador a um ponto de vista sobre mudança tecnológica e de mercado diferente dos trabalhos anteriores realizados por outros pesquisadores, que desenvolveram teorias ou modelos para explicação do caráter “destruidor” da inovação. As suas pesquisas revelaram-lhe que nem o ritmo nem a dificuldade da mudança tecnológica e do mercado estão relacionadas à causa raiz dos fracassos de empresas líderes, levando-o a afirmar que a “hipótese de deslizar no pântano tecnológico”¹, estava errada.

Quando se trata de inovação tecnológica que leva à mudança de mercado, os melhores conceitos de gestão não são aplicados para todas as empresas nem em todas as circunstâncias. Uma empresa competitiva, líder, com os melhores recursos humanos, alinhamento interno,

¹ Christensen (2001) descreve a “hipótese do pântano tecnológico” como um tipo de competição contra o ataque violento e implacável da mudança tecnológica, semelhante a tentar escalar uma montanha enfrentando uma quantidade devastadora de lama deslizando. Você tem de subir com todas as coisas e permanecer no topo; se tiver de parar alguma vez para respirar, será enterrado.

atenta aos clientes e agressiva no investimento tecnológico pode, ainda assim, ser solapada e perder a liderança porque não soube aproveitar uma tecnologia inovadora. Ou seja, uma tecnologia que revoluciona uma indústria gerando novos mercados (Christensen, 1992).

Será que, em função de todo o caráter dilemático, podemos afirmar que a inovação que altera os mercados e permite o crescimento de alguns e destruição de outros é realmente uma caixa-preta, com resultados aleatórios, dependentes apenas das boas mãos ou da “super visão” dos executivos e gestores, aqueles que têm o “faro” profundo e acurado para o sucesso?

Sucessivos estudos concluíram que apenas 10% de todas as empresas abertas se mostraram capazes de sustentar, durante poucos anos, as primeiras posições de seu setor ou uma trajetória de crescimento capaz de gerar retornos acima da média para os acionistas. Concluíram isso através de alguns estudos que avaliaram 4.297 empresas entre os anos de 1960 e 2000 (Foster; Kaplan, 2002).

1.1 O Objeto de Pesquisa

No caso da indústria farmacêutica, evidências empíricas em relação à hipótese sobre a capacidade das grandes empresas de superar as ondas da evolução científica e tecnológica, e mudanças de mercado parecem ser fortes, de maneira que, em linhas gerais, a proposta deste estudo é entender se existe tal superação e, se verdadeiro, avaliar, em uma das terapias atendidas pela indústria, como essa superação aconteceu.

Em suma, a pesquisa tem por objetivo estudar, descrever e analisar a evolução tecnológica na indústria farmacêutica através da análise da evolução dos medicamentos que atendem uma terapia, desde o seu surgimento em escala industrial até os dias atuais, da identificação das principais famílias dos fármacos² desenvolvidos e das inovações relacionadas aos fármacos patenteados pelas empresas inovadoras, bem como a conseqüente tendência para manutenção, criação ou substituição dos produtos e mercados desse setor.

² Fármaco - constituintes primários dos produtos farmacêuticos, que, por sua vez, são utilizados ou veiculados em diferentes formas farmacêuticas.

Dessa forma, além da avaliação da hipótese proposta no primeiro parágrafo, tentamos demonstrar a possibilidade da adaptação e conseqüente utilização de um modelo de classificação da inovação tecnológica desenvolvido, inicialmente, sobre a análise da indústria de produtos montados que, nesse caso, está aplicado sobre a inovação de produtos não montados. Também tentamos não apenas analisar as empresas, mas buscar peculiaridades do setor industrial das empresas estudadas. Essas peculiaridades, a princípio, contribuíram para a possível sustentação das grandes empresas nas primeiras posições do setor, mesmo diante de situações especiais citadas como, por exemplo, a mudança tecnológica e de mercado.

Nesse contexto, escolhemos como objeto de estudo e análise retrospectiva, dentro da Indústria Farmacêutica, o grupo de empresas do setor que desenvolveu, patenteou, produziu ou comercializou medicamentos antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos, principalmente em função da existência de várias características intrínsecas, que permitiram às grandes empresas desse setor a participação em diferentes acordos e arranjos interempresas ou ajustes internos necessários devido o advento das novas tecnologias.

1.2 Apresentação do Problema

Os impactos causados pela inovação tecnológica nos mercados e na organização industrial de diferentes setores e, principalmente, a forma como eles foram administrados no grupo formado pelas grandes empresas do setor farmacêutico permitiram elaborar importantes questões a respeito dos padrões da evolução e da interação da ciência, tecnologia, organização e das mudanças estruturais relacionadas a esse setor diante das adversidades e oportunidades tecnológicas, interações que tornam o assunto mais intrigante.

Embora uma análise simples do fato possa remeter a uma conclusão precipitada e enganosa, de modo a sugerir que a revolução da ciência, tecnologia e mudança do mercado, como a causada pela biotecnologia, foi um clássico evento “Schumpeteriano” marcado no início pelas altas taxas de novos entrantes que, aos poucos, poderiam sucumbir as empresas já estabelecidas em função da nova tecnologia, pode ser notado, no setor farmacêutico, que existem questionamentos sobre essa ocorrência, pois poderemos verificar, ao observar cautelosamente os detalhes desse processo evolutivo, vários eventos e resultados que tornam o

episódio na indústria farmacêutica diferente do processo tradicional “schumpeteriano”, ocorrido em outros setores que passaram por uma mesma situação.

Muitos desses eventos tradicionais foram pesquisados e discutidos por Abernathy e Utterback (1978), Tushman e Philip (1986), Henderson e Clark (1990) e mesmo por Christensen (1992), todos essencialmente voltados para empresas e setores de produtos montados, ou ainda, para inovações tecnológicas atreladas à consolidação de produtos dominantes, inovações em componentes, arquiteturas, inovações radicais, ou alterações nas formas de montagem dos produtos. No entanto, a evolução da tecnologia no setor farmacêutico, como o caso da biotecnologia ou a revolução causada por ela, representou, diferentemente dos outros episódios, uma mudança na base do conhecimento científico de uma indústria, fator ainda pouco estudado.

Uma avaliação preliminar dos dados revela, a princípio, que, apesar da revolução tecnológica ter “varrido” o setor farmacêutico, ter criado novos mercados ou ter acrescentado novos concorrentes, é possível notar, ao longo da exposição dos dados e do desenrolar da história evolutiva da indústria farmacêutica e dos antiinflamatórios, presentes neste estudo, que as grandes empresas, a princípio, não foram “varridas” pelos novos entrantes. Ao contrário, o que se observa, além da situação de competição, é o surgimento de uma relação de cooperação e uma complexa interação entre empresas com diferentes competências dentro de um mesmo ambiente, demonstrando, analogamente às teorias clássicas da evolução, um processo bem sucedido de adaptação evolutiva entre espécies.

1.3 A Pergunta

Os exemplos sobre casos de inovação tecnológica seguida da alteração de mercado em diferentes setores são inúmeros, e a literatura sobre o assunto é ainda mais abrangente, vai além do caráter dilemático e paradoxal da inovação e relata pesquisas sobre diversos outros pontos de vista.

Nessa linha, é possível afirmar que a inovação tecnológica seguida da alteração de mercado está, atualmente, para a indústria farmacêutica assim como estiveram os computadores

peçoais para a máquina de escrever, na visão de Abernathy e Utterback (1975) e Utterback (1996), ou a tecnologia de teares e máquinas a vapor para os antigos meios de produção do século XIX, na visão de Schumpeter (1934, 1939, 1982), ou as grandes empresas do setor farmacêutico conseguiram utilizar a inovação tecnológica, porém sem ser destruída por ela?

Tais questões secundárias, associadas ao problema apresentado, tornam a Indústria Farmacêutica um assunto atual de extrema relevância para a pesquisa sobre inovação tecnológica e administração, além de ser uma fonte quase inesgotável de dados acessíveis, que permitem analisar e tentar responder a principal pergunta da pesquisa:

“Será que os modelos desenvolvidos por Christensen(1992), Hendersone Clark (1990) se repetem no segmento de antiinflamatórios da industria farmaceutica?”

1.4 As Principais Justificativas para o Estudo

Os diversos estudos sobre inovação permitem concluir que, além do esforço gerencial, o avanço tecnológico em diversos setores industriais marcou consideravelmente a história de inúmeras empresas, que foram sucumbidas ou alavancadas em função da capacidade de perceber e absorver novas tecnologias e transformá-las em produtos rentáveis.

Estima-se, por exemplo, que a evolução da biotecnologia, um dos avanços tecnológicos mais recentes, causou um impacto comercial no final do século XX, através da criação de novos produtos e empresas, da ordem de US\$ 400 bilhões, US\$ 800 bilhões e US\$ 1 trilhão nos setores químico, alimentício e de biomateriais, respectivamente. Isso contribuiu, ainda, para o surgimento de inúmeras empresas biofarmacêuticas, novos mercados e para a reestruturação do setor farmacêutico através das inúmeras Fusões e Aquisições (F&As) que alteraram consideravelmente o cenário do setor (Kotler; Simon, 2004).

Tal tecnologia permitiu imensas oportunidades globais e desafios sem precedentes para as empresas que, a fim de sustentar ou construir suas marcas em diferentes mercados altamente competitivos e de rápida mudança, tiveram de reavaliar suas estratégias, estruturas e modelos de negócios para não serem destruídas.

Christensen (2001), por sua vez, acredita que cada indústria possui suas leis naturais e forças organizacionais que as regem e determinam o que as empresas podem ou não executar para tomarem-se líderes ou permanecerem no setor. Essas forças e leis, segundo o pesquisador, não devem ser excedidas, mas entendidas e aproveitadas.

Dentro desse contexto, o pesquisador realizou uma analogia a fim de enfatizar e justificar a conclusão apresentada com o entendimento das leis e forças da inovação. Para isso, utilizou o caso do desenvolvimento da indústria de aeronaves, quando os sucessivos fracassos das primeiras tentativas de vôo, mesmo que rudimentares, realizadas com a tecnologia de asas em movimento para vencer a força do ar, demonstraram que tentar vencer as forças e leis não é o caminho para o sucesso e que o entendimento das leis naturais e princípios que regem o fenômeno, como a Lei da Gravidade, Princípio de Bernoulli, entre outros, tornou possível o desenvolvimento de um sistema que permitiu ao homem o domínio do vôo.

Com isso, podemos entender que as leis gerais que regem a “inovação” têm de ser entendidas já que a inovação tecnológica tem sido apresentada como característica básica e indispensável para o sucesso de qualquer empreendimento nos diversos setores.

Drucker (1985), por exemplo, afirma que a inovação pode ser gerida por qualquer empresa, desde que se saiba para onde e como olhar. Para que ela aconteça, os executivos são responsáveis pela busca incessante de novas oportunidades. Mas, como o autor adverte, encontrar essas oportunidades e transformá-las em soluções exige uma grande disciplina e conhecimento do fenômeno. Logo, sendo a inovação uma das mais relevantes estratégias competitivas a ser adotada pelas empresas dos diferentes setores industriais, principalmente aqueles onde a inovação através do lançamento de novos produtos é imprescindível, o seu entendimento é fator indispensável ao sucesso.

Uma avaliação preliminar a respeito dos estudos citados e outros já realizados por diversos pesquisadores interessados na inovação, principalmente nos estudos enfocados no caráter ambíguo, paradoxal ou dilemático da inovação, permite a organização de uma lista abrangente dos setores industriais estudados, principalmente aqueles setores com alta atividade de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), ou seja, aqueles no qual o P&D é indispensável.

Nesse caminho, foi possível observar que, apesar da abrangência das pesquisas envolvendo inovação em diversos setores, muito pouco foi encontrado sobre os paradoxos da inovação e mudança do mercado no setor farmacêutico, no qual a inovação e o P&D são essenciais para o sucesso da empresa inserida nesse ramo (Pisano, 1990, 1997).

O que torna o fato intrigante não está no número de estudos sobre o assunto, mas, principalmente, nos dados preliminares a respeito das empresas do setor farmacêutico, decorrentes dos estudos sobre a dinâmica da inovação (Achilladelis, 1993; Achilladelis e Antonakis, 2001), que não demonstram como tanto as diversas semelhanças quanto as diferenças evidenciadas nas teorias “destruidoras” associadas à inovação e à mudança de mercado (Schumpeter, 1934, 1939, 1982; Abbernathy e Utterback, 1975, 1978; Abbernathy e Clark, 1985; Teece (1986); Christensen, 1992, 2001; Christensen e Raynor, 2003, Christensen, Suárez e Utterback, 1998; Utterback e Suárez 1993, 1995; Foster, 1986; Foster e Kaplan, 2002; Klepper e Simons, 2005) são aplicadas na indústria farmacêutica.

Um exemplo desse fato, como já citado algumas vezes neste capítulo, é o “surgimento” da biotecnologia na década de 80, a princípio uma tecnologia contundente que poderia ter levado a indústria farmacêutica à destruição, mas isso parece não ter ocorrido, apesar do grande abalo no setor (Kotler; Simon, 2004). No entanto, as empresas da indústria farmacêutica, como a maioria dos setores industriais, enfrentou e ainda enfrenta freqüentes desafios e adversidades em diferentes pontos do globo como, por exemplo, o controle de preços. Desafios que não são diferentes entre as empresas farmacêuticas nacionais, que se depararam, na década passada, com inúmeras oportunidades surgidas após a abertura da economia brasileira, a partir de 1990, com o avanço da legislação e o conseqüente aumento da demanda por produtos genéricos.

Tais mudanças conduziram o setor à reestruturação e modernização, alavancadas por sucessivos impulsos econômicos propiciados pelo governo, principalmente com a Lei dos Genéricos. No entanto, essas empresas ainda precisam superar inúmeras barreiras, entre elas, a forte concorrência das empresas globais, associadas à necessidade de investimento para o desenvolvimento de novos produtos e processos, ou seja, inovação para atender tanto às exigências legais cada vez maiores, relacionadas à qualidade, quanto à demanda por produtos mais específicos, com menores efeitos adversos, fatores indispensáveis e inerentes a esse setor industrial.

A compreensão da dinâmica da inovação, principalmente no setor farmacêutico, deixa, então, de fazer parte do universo apenas dos pesquisadores e passa a ser de interesse dos gerentes e altos executivos que conduzem as empresas ao sucesso, pois, conforme apresentado, a inovação tecnológica torna-se base para a sustentação do crescimento de produtividade, qualidade e atendimento às novas demandas do mercado. Logo, a compreensão do processo de inovação e o desenvolvimento de competências em gestão tecnológica são imprescindíveis para o sucesso das empresas farmacêuticas que precisam superar inúmeras barreiras, principalmente no âmbito do investimento e geração de competência em P&D.

Apesar da ciência e da inovação, a princípio, terem acompanhado a indústria farmacêutica por um longo período, a ponto dela ser considerada atualmente uma indústria baseada na ciência, ou *science-based industry*, Pisano (1990, 1991, 1997), que estudou a evolução tecnológica nos processos industriais farmacêuticos, afirma que esse período não é tão longo e, certamente, o setor não foi iniciado dessa forma, pois até 1930, quando a sulfonamida foi descoberta, poucas empresas farmacêuticas tinham estabelecido internamente uma área formal de P&D e somente após as novas demandas surgidas com a II Guerra Mundial, basicamente com a necessidade de antibióticos e analgésicos, é que houve a transição da indústria farmacêutica de um negócio empírico para um de P&D intensivo.

Lindsay *et al.* (1978), por sua vez, já haviam constatado isso antes de Pisano e reforçado a sua idéia de que, após 30 anos dessa transição, já na década de 60, a indústria farmacêutica destacava-se como líder absoluta de investimentos em P&D e, somente nessa década, as empresas americanas do setor investiram, em média, 5,2% do faturamento anual, enquanto as outras indústrias dos EUA investiram, em média, 2,0%, investimentos que foram superados nas décadas seguintes, quando os investimentos em P&D foram ainda maiores: 11,7% em 1970, 11,9% em 1971, 12,1% em 1972, 11,2% em 1973, e 11,7% em 1974, atingido uma média de 11,7% nos 5 primeiros anos da década.

Outros dados reforçam e demonstram que tanto a inovação tecnológica quanto a atividade de P&D são importantes para todos os setores industriais, porém são essenciais para o sucesso da indústria farmacêutica, que ainda apresenta outra peculiaridade evidenciada por Henderson e Cockburn (1994, 1996), quando afirmam que:

“A prática da busca de inovações com base no conhecimento científico fez com que as empresas farmacêuticas participassem da Ciência, ao invés de simplesmente usarem o conhecimento científico”.

Essa afirmação remete à principal razão para a realização desta pesquisa e justifica a escolha desse tipo de indústria dentre os demais setores, pois a Indústria Farmacêutica, a princípio caracterizada como uma das principais indústrias de base tecnológica, está entre aquelas que mais fortemente estão voltadas para a inovação constante, tendo o domínio da ciência e a tecnologia como principais fatores de sucesso para sobrevivência e superação das empresas. Essas características somam-se, ainda, às outras atrativas à pesquisa: constante dinamismo, tanto na perspectiva científica e tecnológica como na perspectiva de mercado, além do fato desse setor industrial apresentar espectro global e provocar interesse mundial, principalmente em função do tipo de negócio e produtos envolvidos, criando mercados que movimentaram somente no ano de 2005, valores na ordem de US\$ 602 bilhões, atraindo inúmeros investidores e promovendo, de certa forma, a geração de uma gama de dados sobre as empresas integrantes (Ninomya, 2006).

Por fim, a escolha deu-se pela trajetória da indústria que, apesar de aparentemente “consolidada” e amadurecida, por ter surgido há quase 200 anos, basicamente com a produção de medicamentos antiinflamatórios, foi e ainda é alvo de estudos enfocados em diferentes ângulos, perspectivas e academias, entre elas a de administração de empresas, fatores de relevância para a escolha do objeto de pesquisa em questão.

1.5 Contribuições Esperadas

Nesse contexto, esta pesquisa pretende contribuir para a área da inovação, projetando uma investigação empírica sobre vários produtos farmacêuticos de uma terapia específica explorada pelo setor farmacêutico (Achilladelis, 1993; Achilladelis; Antonakis, 2001). Isso permitiu o aprofundamento e análise do assunto, a fim de entender e avaliar a hipótese de que as grandes empresas do setor farmacêutico possuem características únicas, que as levam a superar as diversas ondas de inovação tecnológicas e manutenção dos produtos no mercado sustentando as primeiras posições do setor.

No entanto, esta proposta irá focar um setor industrial diferente e ainda pouco explorado nesse contexto dilemático da inovação, pois avaliará apenas uma pequena, mas importante parte do setor farmacêutico, mais especificamente, a análise retrospectiva da evolução das principais famílias³ de fármacos antiinflamatórios, abrangendo um período evolutivo mais longo e lento, quando comparado à evolução da indústria do *disk drive*.

Logo, pretende-se, com esta pesquisa apresentar a relevância do assunto e, conseqüentemente, estabelecer-se no vasto terreno chamado inovação tecnológica, terreno já trilhado, arado e cultivado por diversos pesquisadores, mas que ainda pode ser revolvido e semeado com novas idéias como as apresentadas nos capítulos seguintes.

Os resultados desta pesquisa contribuem para a administração de empresas e para a ciência farmacêutica quando permitem, através da discussão das teorias frente aos dados levantados por fabricantes de medicamentos, um melhor entendimento das peculiaridades das grandes empresas do setor farmacêutico envolvidas na terapia dos antiinflamatórios.

Em função de vários e constantes exemplos de fracasso e alguns poucos de sucesso, que completam o universo empresarial, separamos, oportunamente, neste trabalho de pesquisa, o assunto em três grandes partes principais. A primeira contempla, além da introdução, este capítulo de organização, a metodologia geral do trabalho e um terceiro voltado para a análise dos pesquisadores, alguns já citados nos parágrafos anteriores e outros que serão melhor revistos no capítulo, principalmente aqueles que concluíram, basicamente, que as empresas falham na replicação do sucesso por não conseguirem se adaptar às mudanças relacionadas aos seus ambientes de mercado ou às novas ciências e tecnologias. Isso ocorre principalmente em função do poder das forças externas, como as sociais, tecnológicas e econômicas, que podem atrair ou expelir as empresas em relação ao eixo de movimentação do setor. Tais pesquisadores concluíram, também, que as empresas que têm sucesso anterior em uma situação de mercado não conseguem replicá-lo por serem incapazes de alinhar suas competências às demandas e ofertas do ambiente pós-alteração no qual elas estão inseridas.

³ Famílias nesse contexto representa o conjunto de substâncias com estrutura molecular e atividade farmacológica similar decorrentes de uma mesma base estrutural química, assunto que será melhor discutido no capítulo 4 desse trabalho.

E também por pesquisadores, que foram levados a estudar os casos de empresas que, aparentemente, conseguiram replicar o sucesso obtido anteriormente, independentemente das mudanças tecnológicas e de mercado. Observa-se, nesse grupo, que a intenção desses pesquisadores foi tentar entender as forças culturais, sociais, tecnológicas e cognitivas que comprometem a condução das decisões para a obtenção do sucesso diante das mudanças.

A segunda parte, formada pelos capítulos 4 e 5, acrescenta a definição de alguns termos utilizados na área farmacêutica, bem como discute sobre o mecanismo básico de funcionamento dos antiinflamatórios, a fim de introduzir o leitor no assunto principal estudado, conduzindo-o ao entendimento das diferentes inovações ocorridas no período estudado. Além de apresentar a intrigante história da indústria farmacêutica contada através da evolução das principais empresas do setor envolvidas na terapia dos antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos, com ênfase para informações colhidas do rico trabalho realizado pelo pesquisador Basil Achilladelis, (Achilladelis, 1993; Achilladelis *et al.*, 1999; Achilladelis e Antonakis, 2001) e por Chandler (2005), os quais, associados a outros pesquisadores, conseguiram reunir vários dados referentes ao setor farmacêutico. Esses dados permitiram uma análise retrospectiva do setor desde o seu surgimento no século XIX até o final do século XX, marcado pelo início da biotecnologia e seus impactos no mercado e na organização industrial farmacêutica.

Por fim, entre os capítulos 6 e 8 é feito o fechamento deste trabalho com a discussão dos principais dados secundários coletados, seguido da conclusão, baseada nas discussões dos capítulos anteriores sobre os diversos dados secundários relacionados às transformações dos medicamentos antiinflamatórios, antipiréticos e analgésicos desenvolvidos através da evolução de novas ciências e da adoção das novas tecnologias que surgiram ao longo do tempo. Além disso, a conclusão está baseada nos dados relacionados ao desempenho financeiro das empresas, de vendas de produtos e informações sobre patentes e lançamentos de novos produtos no mercado farmacêutico, conduzindo ao entendimento da relação entre a evolução científica, inovação tecnológica, mudança de mercado e a estrutura da indústria farmacêutica global.

2 BASE CONCEITUAL

2.1 Introdução

O termo “inovação”, em um senso comum apresentado pela maioria dos dicionários da Língua Portuguesa, entre eles, o dicionário Aurélio 3^a Edição de 2004, está associado ao ato ou efeito de tornar novo; renovar; introduzir uma novidade; ou a forma resultante de uma mudança. A OECD (1985), ao definir a inovação no âmbito empresarial, descreve-a como um conjunto de passos científicos, técnicos, comerciais e financeiros necessários ao desenvolvimento e comercialização bem sucedidos de produtos manufaturados novos ou melhorados, ou o uso comercial de um processo, equipamento novo ou melhorado e ainda à introdução de uma nova abordagem para um serviço, sendo a área de P&D apenas um dos passos a ser dado.

Ainda nesse caminho que descreve a inovação como um ato que torna novo e altera através da introdução de novidades, é possível observar neste ponto da pesquisa, principalmente em função do caminho percorrido até aqui, que existe uma vasta literatura e estudos já difundidos e emergentes relacionados à inovação tecnológica, mudança de mercado e à organização industrial como influenciadoras da capacidade ou incapacidade das empresas de diversos setores de replicar o sucesso, ou seja, a manutenção da posição de liderança anteriormente conseguida quando elas têm de enfrentar a mudança gerada pela inovação tecnológica.

Esses estudos, a fim de atender ao propósito do trabalho, estão agrupados em diferentes visões, que avaliaram o interior das empresas, seus processos e fatores culturais, sociais e gerenciais que influenciam a organização industrial e aumentam ou reduzem a capacidade das empresas de replicar a posição de liderança do setor nas quais estão inseridas quando elas enfrentam as mudanças tecnológicas e de mercado.

Os parágrafos deste capítulo incluem, também, idéias de pesquisadores que enfocaram seus estudos nos fatores externos das empresas. Fatores que afetam a escolha de recursos, sua forma de integração, o nível de informação que chega a seus executivos e forçam ou estimulam mudanças geradoras de necessidades e problemas a serem resolvidos internamente

e analisaram teorias como a ecologia de populações para a seleção e adaptação das empresas que possuem capacidades tecnológicas particulares e influenciadoras da capacidade dessas empresas entre outros desafios, o da integração vertical e horizontal.

Como este estudo não se aprofundou, em nenhum momento, nas informações internas das empresas, mesmo porque está baseado em dados secundários e históricos de dois séculos, a preocupação não foi a escolha de uma ou outra visão, escola, ou tipo de pesquisa, mas sim a integração das literaturas e estudos dos diferentes pensamentos de forma a avaliar a relação entre as causas-raiz, advindas tanto do ambiente externo como do ambiente interno das empresas. Essas causas atuam em conjunto, influenciando ou sendo influenciadas pela forma de organização da indústria como fator que aumenta a capacidade das grandes empresas de manterem, ao longo do tempo, a posição de liderança adquirida, mesmo com a mudança da tecnologia e dos mercados.

Em vez de rever profundamente a vasta literatura que completa os conceitos e teorias acima, preferimos apresentar e discutir, nas páginas seguintes, os principais tópicos e trabalhos que são mais relevantes sob o ponto de vista desta pesquisa. No entanto, há, no final desta obra, uma lista completa de artigos e livros referentes a cada ponto citado, o que completa o total da bibliografia envolvida na pesquisa.

2.2 As Categorias das Inovações Tecnológicas

Christensen (1992, p. 17) relata que Henderson e Clark desenvolveram um dos mais úteis e compreensíveis modelos de categorização de mudança tecnológica que une de várias formas os outros conceitos vistos e os discutidos adiante (figuras 01 e 02).

Os pesquisadores avaliaram, através de um setor industrial específico, a indústria de equipamentos de alinhamento fotolitográfico, a estrutura organizacional como fonte de capacidade inovadora com enfoque nas peculiaridades que favoreceram a penetração das novas empresas no setor de semicondutores. Essa entrada promoveu uma grande alteração no cenário vigente com a modificação das posições de liderança do setor, levando à queda empresas antes bem sucedidas e bem gerenciadas que não perceberam as novas

oportunidades, uma das principais causas de fracasso na avaliação de Christensen (1992, 2001).

Henderson e Clark (1990) demonstraram que a raiz da tecnologia de um produto está em seus componentes e na forma como eles estão projetados em um sistema montado ou em uma arquitetura, fator que define a forma de interação dos componentes que completam o produto.

Baseados nessa concepção, Henderson e Clark *apud* Christensen (1992, p. 17) classificaram as inovações em níveis relacionados à competência interna da empresa, que pode variar de uma simples absorção de experiência até uma completa obsolescência da competência antes existente, em função das inovações dos componentes ou da arquitetura, e concluíram que, além das duas categorias de inovações tradicionais - radical e incremental -, existem quatro tipos de inovações quando um produto montado é observado como um sistema com vários componentes.

Nessa pesquisa, também sobre inovações tecnológicas e mudança de mercado, apesar de não utilizar como objeto de estudo um produto montado, foi aplicado um *framework* desenvolvido sobre a observação de produtos montados para a categorização das inovações. Tal categorização está aqui aplicada no caso da indústria farmacêutica de antiinflamatórios, sobre a inovação de fármacos que atuam em nível celular interagindo com enzimas do corpo humano, substâncias que até chegarem a esse ponto foram projetadas por vários cientistas por iniciativa pública e privada, fabricadas por várias empresas aqui avaliadas, nas quais foram transformadas em produtos comercializados para um usuário final.

A classificação de inovações utilizada neste estudo coincide então com as definições propostas por Henderson e Clark (1990), que definem as inovações que alteram a forma pela qual os componentes de um produto são ligados entre eles, como uma inovação “arquitetural”. Aquela que, a princípio, destrói a utilidade do conhecimento sobre a arquitetura, mas preserva a utilidade do seu conhecimento sobre os componentes do produto.

Segundo os pesquisadores, esse conceito de arquitetura e a distinção entre o produto como um todo, formando um sistema, e o produto em partes, formado por componentes, tem uma longa história na literatura de projetos e inovações (Marples, 1961; Alexandre, 1964). Os pesquisadores Henderson e Clark (1990) utilizaram um ventilador de teto para tornar mais

didático o modelo proposto, no qual os maiores componentes do produto correspondiam às hélices, ao motor, à proteção da tela, ao controlador e à carcaça do motor. A arquitetura total do produto e a forma como as partes integram-se e trabalham juntas formavam, no exemplo utilizado, uma unidade, que juntas formavam a arquitetura de um ventilador e seus componentes, criando um sistema para movimentar o ar da sala.

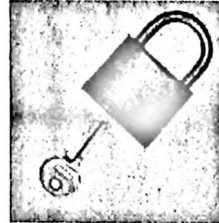
Um componente foi definido, naquele estudo, como uma porção, fisicamente distinta do produto, que possui um conceito central de projeto, realizando uma função bem definida, conforme apresentado por Clark (1985) e, posteriormente, por Henderson e Clark (1990). E no ventilador, por exemplo, o motor é um componente de um projeto que emprega energia elétrica para girar as hélices. Existem vários conceitos que poderiam ser utilizados para liberar a força necessária para a movimentação do ar. A escolha de um deles, ou seja, a decisão para utilizar um motor elétrico estabelece, por exemplo, um conceito central do projeto. O componente escolhido, no caso, o motor elétrico, é, então, uma implementação física desse conceito de projeto.

A distinção entre o produto como sistema e o produto como um conjunto de componentes evidencia a idéia de que o desenvolvimento de um produto bem sucedido exige dois tipos de conhecimento. Primeiro, exige conhecimento de componente ou conhecimento sobre cada conceito central projetado e a forma na qual ele está implementado. Segundo, exige conhecimento arquitetural ou conhecimento sobre a forma na qual os componentes estão integrados e ligados entre si em um todo coerente. A distinção entre conhecimento arquitetural e de componente, ou entre os componentes em si e as ligações entre eles, é uma fonte de vislumbre dentro da forma na qual as inovações se diferem umas das outras (Henderson; Clark, 1990).

Para tornar possível e mais didática a aplicação do Modelo de Categorização de Inovações Tecnológicas em discussão, utiliza-se neste estudo, um segundo modelo desenvolvido Emil Fischer em 1894, que é amplamente utilizado nas discussões relacionadas às ciências da vida, o Modelo da Chave-Fechadura. Esse modelo torna visível o entendimento do mecanismo de atuação dos medicamentos (fármacos), nossas chaves (Figuras) e, analogamente, permite a aplicação do primeiro modelo de categorização, demonstrado nos parágrafos anteriores. Para isso, transformou-se o mecanismo de ação do medicamento no interior do organismo em um

produto “dinâmico” – em funcionamento – formado por um sistema de dois componentes, o fármaco e uma enzima humana, através de um modelo melhor detalhado no capítulo 4.

Figura 01 – Chave e Fechadura – Os Componentes Primários do Estudo



Segundo Henderson e Clark (1990), a noção de que existem diferentes tipos de inovação com diferentes efeitos competitivos tem sido um importante tema na literatura em inovação tecnológica desde Schumpeter (1942) com a teoria da destruição criativa. A literatura tem caracterizado diferentes tipos de inovações de seus impactos nas capacidades das empresas. Essa idéia é demonstrada na figura 02, a qual classifica inovações em duas dimensões. A dimensão horizontal, que captura o impacto de inovação dos componentes, e a vertical, que captura seu impacto na ligação entre os componentes.

Figura 02 - Modelo Henderson e Clark – Classificação de Inovações

		Conceitos centrais	
		Reforça	Inverte ou Altera Tudo
Interação entre Conceito Central x Componentes	Sem Alteração	Incremental	Modular
	Alteração	Arquitetural	Radical

Fonte: Adaptado de Henderson e Clark (1990, p. 12).

Apoiado nesse ponto de vista, percebe-se que a inovação radical e incremental são pontos extremos ao longo de duas dimensões, pois a inovação radical estabelece um novo projeto dominante. Por isso, um novo conjunto de conceitos centrais projetados que envolve

componentes em uma nova arquitetura. E as melhorias nesse caso ocorrem apenas em componentes individuais, mas a apresentação dos conceitos centrais do projeto e a interação entre eles mantêm-se as mesmas.

A figura anterior apresenta, ainda, dois tipos suplementares de inovação: a que altera somente o conceito central do projeto e as inovações que alteram somente as relações entre eles. Aquela que altera somente o conceito central, sem alterar componentes, é caracterizada como inovação modular, tal como a que substituiu os telefones digitais por analógicos (Henderson; Clark, 1990). Já o grau de uma simples substituição de um acessório de discagem analógico por um digital é considerado uma inovação que muda o conceito central do projeto sem mudar a arquitetura do produto. O último tipo de inovação mostrada na matriz muda a arquitetura do produto, mas deixa os componentes e o conceito central do projeto em que ele está envolvido inalterados.

A matriz da figura 02 foi desenvolvida para sugerir que uma dada inovação pode ser menos radical ou mais arquitetural e não para sugerir que tudo pode ser necessária e matematicamente dividido em quatro quadrantes.

Buscando seguir a lógica do modelo, as alterações no medicamento e a conseqüente alteração na interação entre o medicamento e o organismo são comparadas às alterações que ocorrem nas duas dimensões: na vertical, envolvendo apenas o conceito central, e na horizontal, envolvendo as interações entre o conceito central e os componentes.

Dessa forma, a essência de uma inovação arquitetural, também aplicável entre os medicamentos, é a reconfiguração de um sistema estabelecido para ligar os componentes existentes em uma nova forma. Isso não significa que os componentes em si são intocados pela inovação arquitetural, que pode, às vezes, ser disparada por uma mudança em um componente: do tamanho, do formato ou de algum outro parâmetro subsidiário do seu projeto, criando novas interações e novas ligações com outro componente no sistema estabelecido. O ponto importante é que o conceito central do projeto por trás de cada componente e o conhecimento científico, envolvendo Biologia, Química, Mecânica, Elétrica e outros, se mantêm os mesmos.

Literalmente, podemos ilustrar a aplicação desse modelo com exemplos do Modelo da Chave-Fechadura. O sistema antigo de chave e fechadura desenvolvido sob uma tecnologia que utilizava uma chave grande de perfil rústico com uma única fenda grande acoplada à fechadura de abertura larga com um único pino interno, destravada facilmente com um giro da chave, sistema que posteriormente evoluiu para um de mesmo conceito, porém com a chave ainda grande e rústica com duas fendas e dois giros para destravamento, apresentando, assim, uma melhoria através de uma inovação incremental.

Uma mudança nesse sistema de tecnologia de chave grande e fechadura de abertura larga, pouco específica para um sistema de chave e fechadura formada por um cartão magnético e fechadura elétrica, contemplaria, no conceito proposto, uma inovação radical, pois novos componentes associados ao cartão magnético, circuito eletrônico, fechadura elétrica e seus controles têm, ao todo, uma nova disciplina técnica e novas inter-relações dentro de novos conceitos.

Entretanto, para um fabricante do sistema de chave estreita com dentes e fechadura de abertura fina e tambores metálicos, a introdução de um sistema de chave tetra, ou seja, chave com dentes em quatro faces, acopladas à fechadura com convite circular e com quatro aberturas, seria uma inovação arquitetural, pois o componente primário seria o mesmo: chave de dentes e fechadura de tambor. No entanto, a arquitetura do produto seria bem diferente. Haveria significantes mudanças nas interações entre os componentes. O tamanho e a posição dos dentes da chave que formam a base de apoio para os tambores metálicos no interior da fechadura seriam o foco da atenção dos novos tipos de interação entre o tamanho e formato da chave, quantidade e altura dos dentes e a disposição do tambor no interior da fechadura.

As distinções entre diferentes tipos de inovações: radical, incremental, modular e arquitetural, são questões de diferentes graus. A intenção deste estudo, como no apresentado por Henderson e Clark (1990), não é defender os limites de uma definição em particular, pois, além da provável existência de várias outras dimensões, existem também várias aplicações para tais definições. No entanto, a ênfase do termo inovação arquitetural, neste estudo, é utilizada para chamar atenção para inovações que usam alguns conceitos centrais de projeto, ou seja, a enzima a que o medicamento se liga em uma nova arquitetura; uma nova estrutura molecular básica que representa o conceito do medicamento, e que, por isso, tem um

significante impacto nas relações entre componentes (medicamentos) e a tecnologia dos componentes em si.

Essas distinções são importantes entre os diferentes setores industriais porque elas nos dão uma idéia sobre as empresas estabelecidas que, às vezes, têm um surpreendente grau de dificuldade em se adaptar à inovação arquitetural. Até o final desta dissertação, será possível concluir, mesmo que o estudo não tenha analisado profundamente o interior das empresas, que as farmacêuticas também enfrentaram as mesmas dificuldades diante das inovações arquiteturais. Será possível, ainda, avaliar as empresas farmacêuticas diante da inovação incremental, aquela que tende a reforçar a posição competitiva das empresas estabelecidas, quando elas conseguem construir suas competências centrais (Abernathy; Clark, 1985) ou mesmo melhorar as competências existentes (Tushman; Philip, 1986).

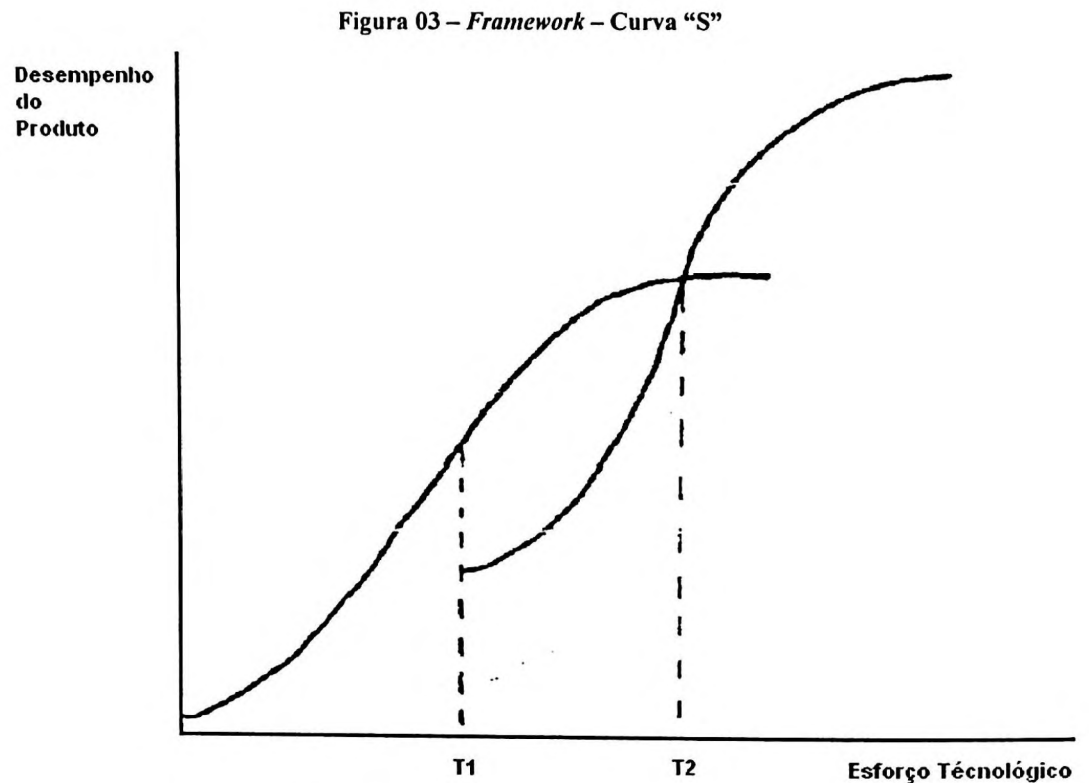
O modelo de categorização da inovação apresenta a idéia de um conhecimento arquitetural e de componente, em contraste com a inovação radical que, geralmente, cria uma inconfundível mudança para as empresas estabelecidas, quando destrói a utilidade das capacidades existentes em ambos, enquanto a inovação arquitetural apresenta às empresas estabelecidas sutis desafios a serem superados.

Logo, muito do que a empresa conhece é útil e necessário para ser aplicado no novo produto. No entanto, alguns conhecimentos podem “cegar” e impedir a evolução das empresas estabelecidas. O reconhecimento do que é útil e do que não é e a aquisição e aplicação do novo conhecimento quando necessário podem ser muito difíceis para uma empresa estabelecida devido à forma como o conhecimento, particularmente o conhecimento arquitetural, é organizado e gerenciado em seu interior (Henderson; Clark, 1990). Neste estudo, pela falta de informações diretas do que ocorreu no interior das empresas nos últimos 200 anos, não discutiremos a fundo esse ponto.

2.3 Planejamento da Tecnologia

Dentro de uma substancial literatura sobre planejamento da tecnologia, encontramos como um dos expoentes maiores um modelo de evolução tecnológica enfatizado inicialmente por Foster

(1986) e seguido por Roberts (1988) e Crawford (1987) e extensivamente discutido por Christensen (1992, p.10). Trata-se do Modelo de Curva S da Tecnologia, ou seja, um modelo que demonstra, de forma genérica, que as taxas de melhoria de desempenho de um produto baseado em uma determinada tecnologia evoluem em função do tempo até um limite específico e tal evolução pode ser representada, graficamente, vide figura 03, na forma de um “S”.



Fonte: Adaptado de Christensen (1992, p. 217).

Segundo uma linha de pensamento, seguida por Barnard (1938); Allison (1971) e, posteriormente, sofisticada por Christensen (1992), cabe aos gestores das empresas estarem atentos para perceber e agir, antecipadamente e no momento exato, no evento de adoção da nova tecnologia; mais especificamente, quando os gestores tomam a decisão de investir em produtos ou processos que serão baseados na geração seguinte à existente, por vezes assumindo riscos e canibalizando a tecnologia existente, e cabe aos outros colaboradores aceitarem a nova tecnologia.

A forma como a indústria está organizada e a proximidade do setor às pesquisas externas da empresa contribuem significativamente na orientação dos gestores em relação à percepção prévia dos novos movimentos tecnológicos, que, por sua vez, podem atuar efetivamente na adoção da tecnologia, evitando, assim, que ela ocorra tardiamente.

2.4 A Dinâmica da Inovação

Ainda dentro do grupo ou conjunto formado pelas várias teorias que avaliam os aspectos internos e externos da empresa em relação à inovação tecnológica, teorias desenvolvidas e adaptadas para explicar os efeitos dos *shakeouts* nos diferentes setores (Klepper; Simons, 2005) e a alteração da organização industrial; encontramos uma linha básica de pensamento, também focada no caráter dilemático da inovação, que atua como chave para justificar o balanço das diferentes indústrias que permitem a entrada dos novos entrantes ou a saída de inúmeras empresas de um setor. Podemos, também, incluir nesse grupo os trabalhos desenvolvidos por Abernathy e Utterback (1975); Utterback e Suárez (1993, 1995); Utterback (1996).

Esses pesquisadores concluíram, através do Modelo da Dinâmica da Inovação, que as empresas existentes em um setor industrial, mesmo estando em posições vantajosas, conforme demonstrado por Foster (1986); Christensen (1992), em relação às Curvas S, precisam, necessariamente, adotar as inovações de maneira consistente, mesmo quando as novas tecnologias parecem contrariar ou solapar seus pontos fortes mais tradicionais. Devem fazer isso na tentativa de encontrar a ponta inicial da próxima geração tecnológica, pois a profunda avaliação da história de diversos setores industriais, realizada pelos pesquisadores, permitiram-lhes convidar os administradores atuais a abandonar os sucessos passados, adotar estratégias ousadas e agressivas de inovação e, em paralelo, renovar suas capacidades técnicas centrais.

Abernathy e Utterback (1975, 1978) avaliaram, ainda, o papel da evolução e inovação tecnológica na formação dos destinos de setores industriais e empresas, enfocando nas principais questões relacionadas ao papel da inovação na concorrência industrial, origens de inovações demolidoras das indústrias, relação entre inovação do produto e processo no ciclo do desenvolvimento de setores inteiros, principalmente nas diferenças entre produtos não

montados, como vidro, e produtos montados, entre eles, máquinas de escrever e automóveis. Verificaram que o comportamento das empresas de um setor industrial estável diante das inovações radicais, dos hábitos administrativos e das estratégias é o que impede as empresas dominantes em um setor, de transitarem para as novas tecnologias do futuro, ou seja, buscarem a ponta inicial da curva S da nova geração tecnológica.

São várias as idéias a respeito da inovação tecnológica como causa de potentes impactos na evolução da indústria e de que as empresas são historicamente vulneráveis a essas inovações tecnológicas, que podem corroer a posição competitiva da empresa dominante enquanto abrem as portas para os novos entrantes, processo já mencionado e também conhecido como “Destruição Criativa” (Schumpeter, 1934, 1939, 1982). Porém, sob o ponto de vista deste trabalho, parece que tal fenômeno não é aplicável a todas as situações, pois outras pesquisas empíricas foram realizadas para explorar os mecanismos mais precisos que conduzem esse processo e uma delas, conduzida por Pisano (1990, 1991, 1997), chegou à conclusão de que nem todos os tipos de inovações tecnológicas trazem os mesmos impactos para as empresas existentes em um setor; o que ocorre são alterações na organização da indústria, que melhor reagirá ao impacto em função da flexibilidade e capacidade de integração vertical e horizontal do setor e capacidade de aprendizagem.

A princípio, as empresas que conseguem encontrar o equilíbrio entre as mudanças necessárias e a estabilidade, a fim de maximizarem os benefícios da aprendizagem, adquirem maior vantagem frente às empresas sem tal equilíbrio. Foi o que observou Benkard (1998) ao pesquisar a indústria de aeronaves, mais precisamente a empresa Lockheed que perdeu, sistematicamente, ao longo do tempo, a capacidade de aprendizagem e, por conseguinte, a produtividade declinou aproximadamente 50%, pois aderiu a uma política de recursos humanos que forçava a promoção profissional do nível operacional e constantes mudanças de cargos, a fim de reter o conhecimento. No entanto, ao fazê-lo, os novos profissionais, menos experientes, gastavam mais tempo no processo de aprendizagem e os experientes assumiam novas funções.

2.5 O Dilema da Inovação

O caráter dilemático da inovação como causa raiz das mudanças setoriais também foi profundamente estudado por outros diversos pesquisadores e em especial por Christensen (1992, 2001), que avaliou principalmente a causa do fracasso de empresas que não conseguiram superar o advento da mudança tecnológica e foram sucumbidas por inovações tecnológicas que, na maioria das vezes, surgiram e se desenvolveram em mercados pouco atrativos e limitados, inovações que, após alguns aprimoramentos, substituíram as tecnologias existentes. O intrigante, no entanto, é que tais fracassos estudados pelo pesquisador, não aconteceram em qualquer empresa, mas naquelas admiradas por outras pela capacidade de inovar, naquelas que eram fontes de *benchmarking* e, apesar de liderarem seus setores industriais em um determinado período, fracassaram por inúmeras razões frente à inovação. Esse fracasso ocorreu devido a alguns fatores que antecederam a inovação em si, como a arrogância dos executivos, burocracia, planejamentos inadequados, executivos exaustos, recursos inadequados, visão de investimentos de curto prazo, experiências inadequadas e, às vezes, uma dose de má sorte.

Segundo Christensen (1992), a Digital Equipment Corporation, apesar de ter criado o mercado de minicomputadores, também foi posteriormente apanhada por outras empresas como a Hewlett Packard (HP), Nixdorf, Prime e Data General, que adotaram uma linha de gestão nitidamente mais agressiva. E a Apple Computer, mesmo tendo praticamente inventado com outras empresas, entre elas a Commodore, Tandy e IBM o mercado de computador pessoal (PC), perdeu aproximadamente cinco anos, arrastando-se atrás das novas líderes do mercado até lançar com a IBM sua linha de PCs.

Exemplos assim ilustram e enriquecem a idéia e o Modelo de Falha montado por Christensen (1992, 2001), que conclui, principalmente, que a boa gestão pode ser uma das causas raízes do fracasso de empresas frente à inovação, pois as empresas estudadas perderam a liderança por terem seguido à risca os manuais de administração, que indicavam para os seus alto executivos os melhores caminhos a serem seguidos, como o investimento agressivo em novas tecnologias, novos produtos, ouvir os clientes, seguir as tendências de mercado e investir apenas nas inovações, que comprovadamente prometem maiores lucros. Enfatiza-se que nem sempre os melhores princípios de gestão são aplicáveis a todas as empresas e situações, pois, em alguns casos, é melhor investir em produtos que apresentam desempenho menor, pouco lucro, não ouvir os clientes e buscar mercados menores com menos concorrência que manter a linha tradicional de investimento da empresa.

A princípio, esses dilemas, dúvidas ou desvios de diagnóstico podem afetar qualquer tipo de empresa, independentemente da estrutura, setor ou tamanho. Dessa forma, Christensen (1992) conclui que as grandes empresas, por exemplo, na maioria das vezes, optam por não comercializar os produtos decorrentes de inovações baseadas em tecnologias radicais e fecham-se, assim, para mercados promissores.

E a fim de evitar tais enganos, o pesquisador sugere aos administradores que identifiquem as diferenças entre os tipos de inovações tecnológicas, ou seja, entre as mais comumente aplicadas para a melhoria do desempenho de um produto existente ou das principais características valorizadas pelos clientes e, nessa situação, as grandes empresas e as líderes dificilmente fracassam ao adotá-las de outras inovações, que exigem ousadia nas decisões apoiadas. Por vezes, o fracasso estratégico da empresa, que a primeiro momento pode ser encontrado em produtos completamente diferentes dos existentes para o mercado atual, produtos com desempenho inferior a curto prazo, fato que reduz a atração inicial dos consumidores geralmente por não conhecer o produto, aquela que gera produtos para nenhum mercado existente, logo os executivos dessas empresas cometem equívocos ao rejeitarem os produtos dessas inovações por não perceberem que esses se tornarão preferenciais em um novo mercado.

O não saber distinguir os diferentes tipos de inovações tecnológicas levam os executivos a descobrirem tarde demais que perderam o bonde da inovação, pois deixaram escapar o novo mercado, ávido pela novidade, como aconteceu com a Sears, IBM e com a Yamaha, Honda e Kawasaki, que investiram em motos *off-road* e desbancaram as líderes BMW e Harley-Davidson, até então enfocadas em outro mercado.

São vários os exemplos que ilustram esse fenômeno. Um dos mais recentes foi utilizado por Christensen e Raynor (2003), que avaliaram a evolução da telecomunicação, demonstrando, basicamente, como a principal empresa de telégrafo dos Estados Unidos decidiu por não comprar a patente do telefone, passo que a levou, após alguns anos, ao fracasso, sucumbida pela nova tecnologia do telefone, reforçando também a teoria da “Destruição Criativa” Schumpeteriana.

Novamente, o intrigante e curioso, é que os alto executivos da empresa de telégrafo, que decidiram por não adquirir a tecnologia do telefone através da aquisição da empresa tomaram a decisão correta, baseando-se no paradigma tradicional de investir apenas em inovações que contribuam para a lucratividade da empresa no curto ou médio prazo, pois durante alguns anos, o telefone realmente não representava uma ameaça ao telégrafo, principalmente em função das suas limitações tecnológicas, que, do ponto de vista da empresa de telégrafo, não atraíam os consumidores, porque o potencial de utilização do produto era limitado em função da capacidade do telefone, que permitia apenas a comunicação em um pequeno raio de distância, que geralmente abrangia apenas os municípios próximos, tornando o produto interessante e atrativo apenas para as famílias. Contrariando os negócios lucrativos das empresas do setor de telégrafo, que estavam enfocadas no mercado de comunicações de longa distância com caráter comercial, foi um grande equívoco, pois, após alguns avanços relacionados à tecnologia de ruptura, o produto foi incrementado, e isso permitiu a consequente superação das barreiras tecnológicas através do aumento da capacidade do novo produto para comunicação a longas distâncias.

A tecnologia mais radical ora é complexa, ora é simples, e pode exigir muito investimento e, às vezes, simples ajustes. O comum é que, na maioria das vezes, as líderes dos diversos setores falham por subestimar o impacto dessas novas tecnologias no futuro, pois permanecem aplicando aqueles mesmos conceitos básicos de gestão e continuam investindo apenas naquilo que favorecem os consumidores convencionais, que darão retorno imediato e abrem, com isso, espaço para os novos entrantes.

Na mesma linha de pesquisa, através dos vários estudos, Christensen (1992, 2001) constrói uma estrutura relacionada às possíveis causas de fracassos das grandes empresas dentro de um setor, causas associadas ao Modelo de Falha proposto, que se baseia em três descobertas principais, a primeira delas caracterizada como a diferença estratégica entre tecnologias arquiteturais, incrementais e radicais, conceitos antes estabelecidos sobre inovação incremental e radical (ruptura).

As tecnologias incrementais são aquelas que dão suporte à melhoria de desempenho de produtos estabelecidos. Segundo o pesquisador, raramente esse tipo de tecnologia tem causado o fracasso de empresas líderes, enquanto as tecnologias radicais, apesar de oferecerem um baixo desempenho para os produtos estabelecidos, agregam vantagens

adicionais aos clientes ou trazem ao mercado uma proposta de valor diferente do existente. Na maioria das vezes, os produtos decorrentes das tecnologias radicais são menores, mais baratos, mais simples e, freqüentemente, mais convenientes, como exemplificado através dos conceitos de descontos no varejo, computadores pessoais, transistores *versus* tubos a vácuo, planos de saúde, telefones, entre outros.

A segunda descoberta do pesquisador, que sustenta o Modelo de Falha proposto, está baseada na velocidade da inovação ofertada pelas empresas frente às reais necessidades e demandas do mercado. Às vezes, as empresas tendem a ultrapassar o limite de seu mercado, ou seja, oferecem mais que os clientes precisam ou estão dispostos a pagar.

A terceira está relacionada às decisões equivocadas dos altos executivos em função da visão errônea que têm em relação às inovações enfocadas em tecnologias radicais e, na maioria dos casos, os alto executivos das empresas líderes estabelecidas em um setor acreditam que o retorno sobre o investimento nessas tecnologias serão baixos, pois irão gerar produtos mais simples, que, conseqüentemente, trarão uma menor margem de lucro, ou porque tais tecnologias oferecem produto, que, inicialmente, serão colocados em pequenos mercados com baixo retorno, ou, ainda, porque eles acreditam que os consumidores mais lucrativos não poderão utilizar os novos produtos decorrentes das novas tecnologias, logo estarão protegidos da concorrência, pois não perderão o mercado.

A experiência da HP no negócio das impressoras para PC pode ser utilizado como um caso de superação desse dilema, pois demonstra como enfrentar o advento de uma tecnologia radical com a morte de uma unidade de negócio, porém com a manutenção de uma organização. Isso ocorreu em meados dos anos 80, quando foi construído um negócio de sucesso em torno da tecnologia *laser*. Tratava-se de uma melhoria significativa frente às impressoras tradicionais, lentas e barulhentas. Mas quando apareceu uma maneira alternativa para traduzir sinais digitais em imagens sobre papel, ou seja, a tecnologia de jato de tinta, existiram diversos debates sobre qual das duas tecnologias levaria à geração de um produto dominante no mercado das impressoras pessoais (Abbernathy; Utterback, 1975).

O dilema era típico, pois a impressora a jato de tinta representava uma tecnologia radical, enquanto a *laser* era claramente uma tecnologia incremental. A impressora com jato de tinta era mais lenta do que a *laser*, apresentava ainda pior resolução e custos por página impressa

mais elevados, mas o produto em si era menor e potencialmente mais barato, embora promettesse margens de lucro menores. O interessante é que em vez de escolher qual das duas tecnologias adotar, a HP criou uma unidade totalmente autônoma no Canadá, Vancouver, para que transformasse a impressora a jato de tinta em sucesso. Atualmente, a impressora a *laser* da HP consegue imprimir com alta velocidade e apresenta resolução excepcional, gerenciando centenas de fontes gráficas complexas, servindo como opcional para empresas, que operam com tecnologia de rede (intranets) e a impressora a jato de tinta nunca será tão perfeita quanto a laser, mas é um ótimo produto para os utilizadores de PC.

A impressora a jato de tinta atuou, por vezes, como canibalizadora, pois roubou alguns consumidores das impressoras a *laser* e, a longo prazo, uma unidade poderá por fim à outra, porém se a HP não tivesse desenvolvido a impressora a jato de tinta, certamente a tecnologia teria sido adotada pelos concorrentes, como a Canon, ameaçando o seu negócio.

O Modelo de Falha proposto por Christensen (1992, 2001) foi desenvolvido baseando-se em resultados observados na análise de várias empresas de diversas indústrias, principalmente a indústria do *disk drive*, que ilustra como tecnologias simples, porém radicais, foram a causa da destruição de algumas das mais competitivas e agressivas empresas do setor. A tabela 01 demonstra as importantes inovações tecnológicas adotadas pelas empresas da indústria de *disk drive*, tecnologias que permitiram a introdução de inovações estruturais e reduziram o diâmetro dos discos de 14" para 8", 5,25", 3,5" e 2,5".

Tabela 01 - Mudança Tecnológica de Ruptura: "Winchester - *disk drive*" (1981)

Atributo	Drives de 8" Mercado (Minicomputador)	Drives de 5,25" Mercado (Computador de mesa)
Capacidade (Mb)	60	10
Volume físico	566	150
Peso (libras)	21	6
Tempo de acesso (miliseg)	30	160
Custo por Mb (US\$)	50	200
Custo unitário (US\$)	3000	2000

Fonte: Christensen (2001, p. 17).

Essas inovações tecnológicas radicais realizadas na indústria do *disk drive* foram acompanhadas por inovações menores, que reforçaram as trajetórias de melhorias no desempenho do produto baseado na capacidade média de gravação dos *drives*, através da adoção de três sucessivas gerações tecnológicas principais relacionadas à cabeça e ao disco de gravação, tecnologias apresentadas na tabela 02. A maneira como elas surgiram para superar o

desempenho das tecnologias vigentes e mais antigas assemelham-se a um feixe de Curvas “S” com diversos pontos de intersecção, fenômeno comum em tecnologias em rápida mutação, em que uma tecnologia mais antiga, ao atingir seu ponto de equilíbrio de desempenho, é superada por uma nova, e os pontos de intersecção dos eixos indicam o momento em que a tecnologia avaliada entra em obsolescência

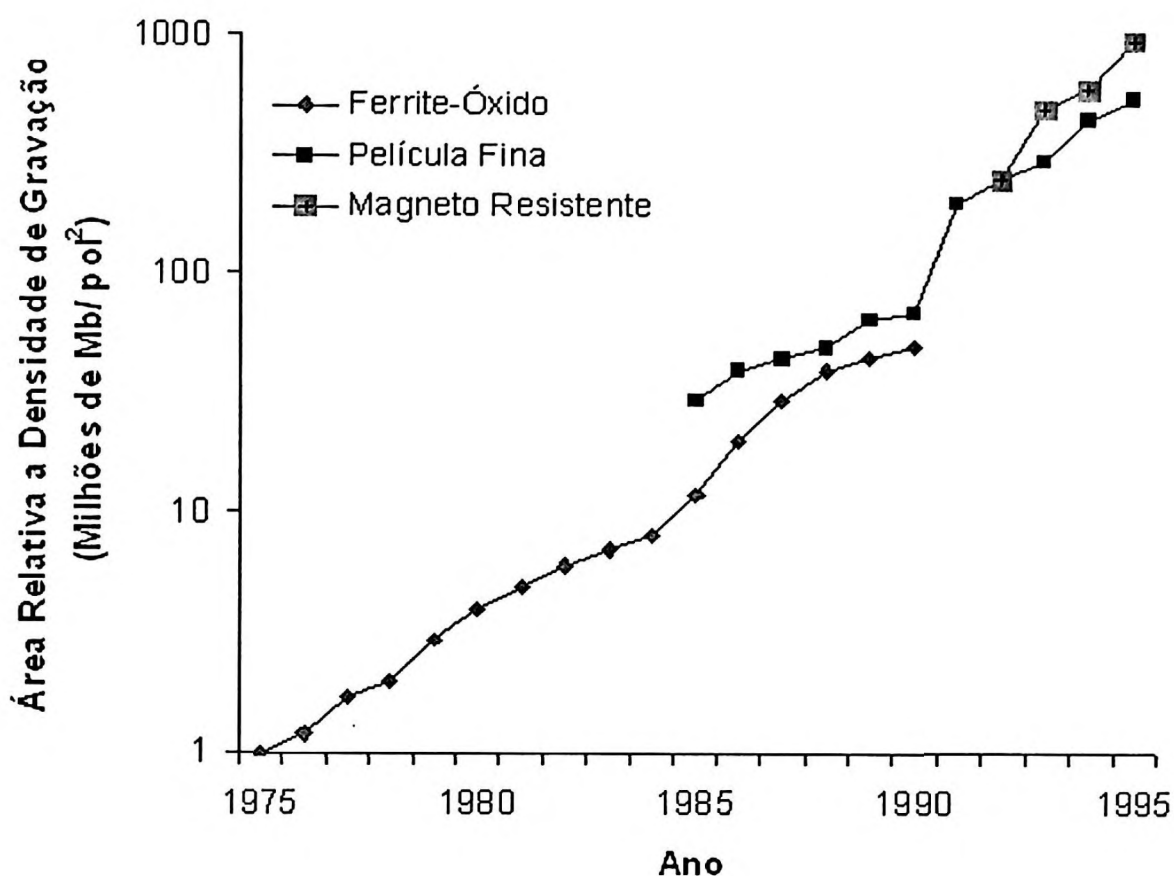
Tabela 02 - Mudança Tecnológica Incremental

Trajectoria	Descrição – Tecnologia das cabeças de leitura-escrita
1975 – 1990	Ferrite-Oxido – Disco convencional com partícula ínfima de óxido e tecnologia de cabeça em ferrite
1985 – 1995	Película Fina – Cabeças e discos com nova tecnologia de película fina
1992 – 1995	Magneto Resistente – Cabeça de magneto-resistivo

Fonte: Christensen (2001, p. 17).

O movimento ao longo de determinada Curva “S” (Gráfico 01) conduz, geralmente, a um diferencial de melhorias em uma trajetória tecnológica existente, sendo que o ato de pular para uma nova trajetória implica a adoção de uma nova tecnologia de ruptura, que inicia a próxima curva e trajetória tecnológica.

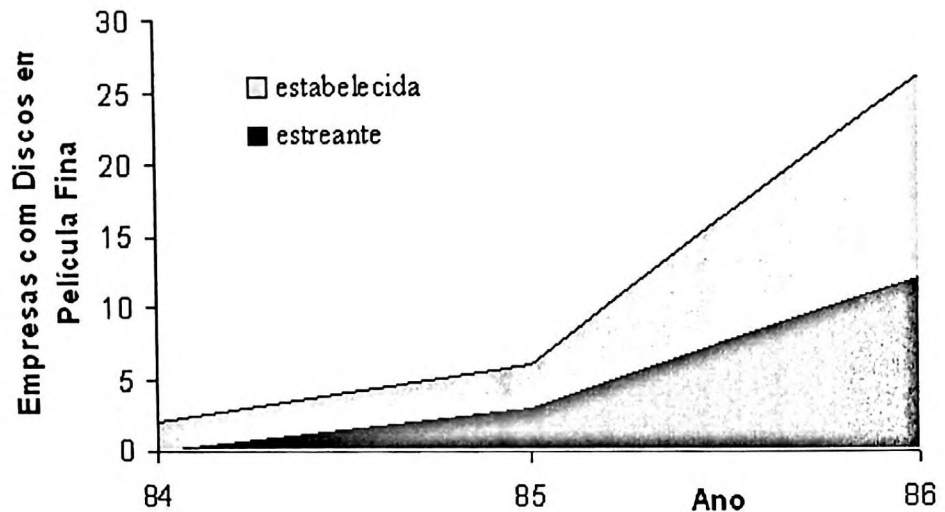
Gráfico 01 - Impacto das Novas Tecnologias de Cabeça de Leitura – Escrita na Sustentação da Trajetória de Melhoria na Densidade de Gravação



Fonte: Christensen (2001, p. 11).

Christensen (*apud* Utterback, 1996) identificou cinco gerações de acionadores de *winchester* até o início da década de 90, entre eles os acionadores de 14", 8", 5 ¼", 3 ½" e 2 ½". Nas duas primeiras gerações estudadas, o motor era separado, enquanto na terceira, era incorporado ao eixo de acionamento. Várias melhorias e aperfeiçoamentos foram realizados nos acionadores de 3 ½", enquanto os menores, os de 2 ½", basicamente se transformaram em uma versão miniaturizada dos anteriores e não demonstraram qualquer crescimento representativo em vendas. Com isso, Utterback (1996) afirma que Christensen enfatiza, em sua tese, que as empresas estabelecidas fracassaram (Gráficos 02 e 03) ao tentarem dominar cada geração sucessiva da tecnologia de acionadores *Winchester*, pois estavam somente e por demais vinculadas às demandas dos clientes existentes e não se mantiveram suficientemente atentas aos requisitos que começavam a surgir por parte dos fabricantes de computadores de menor porte.

Gráfico 02 - Liderança das Empresas Estabelecidas em Tecnologias Incrementais

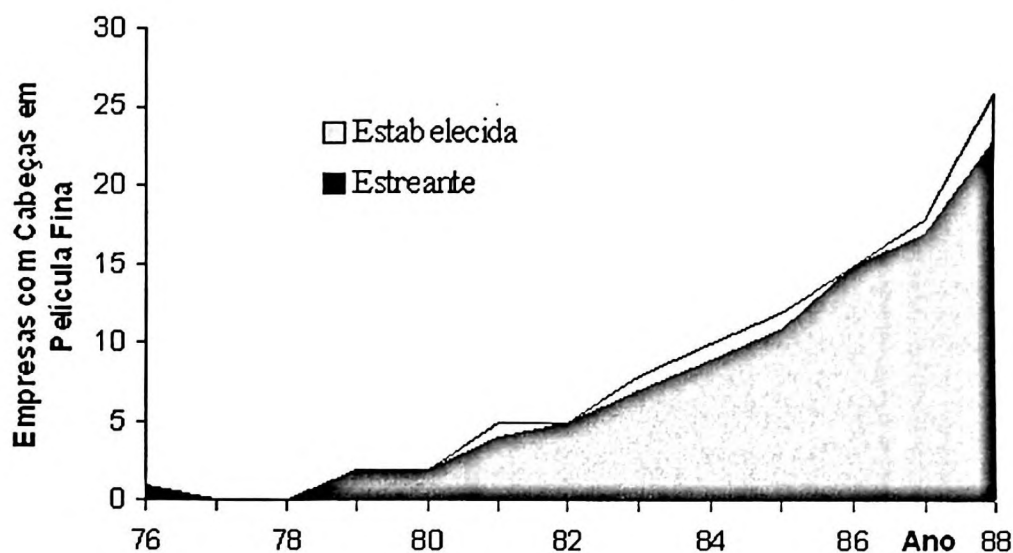


Fonte: Christensen (2001, p. 15).

No caso dos computadores, segundo Christensen (2001), a Intel aumentou a velocidade de seus produtos em, aproximadamente, 20% ao ano, ou seja, de 8 megahertz (MHz) em 1979, para 133 MHz em 1994. Isso também ocorreu na indústria farmacêutica, na qual a Eli Lilly purificou a insulina, inicialmente lançada em 1925, com 50 ppm de impureza para 10 ppm em 1980, alcançando a pureza total com o advento da biotecnologia na década de 80. Entretanto, a inovação não garantiu o sucesso das empresas, apesar da notável trajetória de melhoria de desempenho do produto ao longo do tempo.

Não confiar nos estudos relativos às previsões é, às vezes, a melhor solução para enfrentar as inovações tecnológicas radicais. No entanto, é preciso esboçar planos de aprendizagem contínua, e a abordagem certa deve ser a empírica, pois a empresa tem de descobrir com o consumidor o verdadeiro interesse pela sua inovação, mesmo porque os mercados que não existem ainda não podem ser estudados, e as previsões, nesses casos também não podem ajudar, pois seguem os métodos clássicos, que impedem, na maioria das vezes, a descoberta de novos mercados. Essa abordagem empírica consiste em observar como as pessoas usam o novo produto. O acompanhamento do caso do carro movido à eletricidade pode ser tomado como exemplo da aplicação e efeito da inovação de ruptura em um mercado existente. Será possível dizer que essa tecnologia é uma oportunidade?

Gráfico 03 - Liderança das Empresas Estabelecidas em Tecnologias Incrementais



Fonte: Christensen (2001, p. 15).

Invariavelmente, é preciso definir as necessidades dos principais mercados e confrontá-las com o que o novo produto, no caso o carro elétrico, poderia propor no presente. Tecnicamente, é evidente que seria pouco satisfatório em termos de aceleração e de abastecimento, entre outras desvantagens. Mas a tática correta consiste em direcionar ou orientar os gestores de *marketing* para a descoberta de grupos de consumidores, aqueles compradores em potencial que possuem a necessidade latente de um carro com aceleração fraca, que não necessitam percorrer grandes distâncias e nem serem conduzidos à alta velocidade, está prospectado, então, um novo mercado. A inovação que emerge da tecnologia de ruptura não interessa no início aos consumidores existentes e habituais, mas pouco a pouco, ao longo do tempo, o desempenho é incrementado e vai coincidir com a procura. A empresa que desenvolver a tecnologia de ruptura, lançar na frente e comercializar primeiro o novo conquistará novos consumidores, desbancando, dessa forma, as líderes.

A relação entre utilidade do produto *versus* necessidade do cliente foi avaliada na comparação feita por Christensen (1992, 2001), que questionou intencionalmente se um *notebook* é melhor que um computador de grande porte. A resposta parece óbvia, porém ambígua, pois o *notebook* apresentou uma nova trajetória tecnológica e aumento de desempenho, com parâmetros de mensuração diferentes daqueles utilizados para o desempenho dos computadores de grande porte. Os *notebooks*, segundo o pesquisador, foram avaliados pela capacidade total de armazenamento e densidade de gravação.

2.6 Síntese da Literatura Avaliada

Existe um grande número de teorias desenvolvidas e testadas empiricamente ou adaptadas para explicar os impactos das inovações tecnológicas e as mudanças provocadas por elas nos mercados, que podem levar diversas empresas, entre elas, as principais líderes a perderem suas posições ou até mesmo serem expulsas do setor que antes dominavam com maestria (Klepper; Simons, 2005). Essas teorias podem ser divididas em dois grandes grupos, um focado na inovação e seu caráter dilemático como peça chave ou a causa raiz das inúmeras entradas e saídas de empresas de um setor industrial, ocasionadas pelo conseqüente sucesso ou fracasso frente à evolução tecnológica, e outro grupo de teorias focado em razões não tecnológicas ou outros fatores não associados à inovação, tais como excesso de confiança, “efeito manada”, patrimônios da empresa, entre outros (Teece, 1986; Bikhchandani *et al.*, 1998; Klepper e Simons, 2005).

Como um dos objetivos da pesquisa, já citado anteriormente, é estudar, descrever e analisar o impacto da inovação tecnológica na indústria farmacêutica através da análise da evolução dos medicamentos que atendem uma terapia, e entender porque produtos introduzidos há séculos nos mercados farmacêuticos não são substituídos pelos novos, utilizamos basicamente as pesquisas do primeiro grupo, avaliadas para estabelecer uma taxonomia relacionada ao assunto, de forma a permitir uma categorização dos diferentes eventos analisados e verificar as contribuições principais relacionadas ao dilema e à dinâmica da inovação e a aplicabilidade dessas teorias em uma amostra de parte da indústria farmacêutica.

3 MODELO ANALÍTICO DE ESTUDO

Este trabalho caracteriza-se como uma pesquisa de caráter exploratório, descritivo e explicativo (Selltiz, 1975). Os procedimentos adotados são análises qualitativas e quantitativas baseadas em dados essencialmente secundários utilizados para a avaliação da evolução dos diferentes produtos antiinflamatórios, pesquisados na sua forma essencial, seus fármacos, bem como identificação e avaliação da evolução das empresas que realizaram as patentes desses fármacos e/ ou comercializaram os produtos advindos deles.

O desenho da evolução desses fármacos ao longo do tempo foi confrontado com empresas farmacêuticas participantes do processo exploratório e investigativo, de forma a criar uma relação parcial de causa e efeito entre as inovações tecnológicas realizadas pelas empresas (patentes de novos fármacos) e a posição relativa das mesmas no mercado farmacêutico global. Esse resultado forneceu subsídio para a verificação empírica da hipótese levantada sobre a existência de peculiaridades nas grandes empresas farmacêuticas que lhes permitem absorver e superar as diferentes “ondas” científicas, e conseqüentes gerações de inovação tecnológica e de mudanças de mercado.

Com isso, é possível notar, ao longo da leitura, que a pesquisa não se limitou apenas à organização ou ajuntamento de informações factuais sobre as empresas, assentadas sobre uma régua temporal, mas procurou entender os fatos, ou seja, avaliar como a inovação tecnológica influenciou as empresas do setor farmacêutico enfocadas na terapia de antiinflamatórios. Logo, o modelo de pesquisa teve como objetivo direcionar e limitar a atenção para o objeto a ser estudado e examinado no escopo do estudo.

O objeto de pesquisa foi delimitado e sustentado por fontes de dados coletados de forma sistemática, provenientes de estatísticas referentes ao mercado global, citadas pelas associações e sindicatos que têm como fontes primárias o Ministério do Desenvolvimento da Indústria e Comércio Exterior (MDIC); a Secretaria de Comércio Exterior (SECEX); os dados do IMS Health (ims-global.com), que são estimativas provenientes dos distribuidores de medicamentos, uma das fontes de dados mais fortemente reconhecidas mundialmente (Pinto, 2004); e a OECD, que apresentou dados e análises comparativas do setor em diferentes

países, bem como informações sobre as empresas líderes do mercado; essas fontes foram reforçadas pelos dados da *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* - PhRMA (phrma.org), que analisa internacionalmente e estatisticamente a organização industrial farmacêutica sob a óptica empresarial.

Os dados secundários foram, ainda, enriquecidos com alguns obtidos do comércio nacional de medicamentos, provenientes de diferentes grupos, como por exemplo, Órgão Oficial da Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico destinado aos farmacêuticos proprietários de Farmácias ou Drogarias (ABCFarma), o Grupo dos Profissionais Executivos do Mercado Farmacêutico (GRUPEMEF), que é uma fonte primária citada por diversas associações e sindicatos do setor farmacêutico (www.grupemef.com.br), organização composta por profissionais de aproximadamente 95 empresas, sendo 60 laboratórios, que representam 82% do faturamento do setor, e 35 empresas prestadoras de serviços para a indústria farmacêutica, que geram informações compiladas através dos dados de vendas em farmácias e hospitais, enviados por empresas farmacêuticas, que foram utilizados como extensão dos dados globais do setor.

As fontes principais de informações sobre a indústria farmacêutica global e nacional foram pesquisadas através de um modelo que reúne, inicialmente, as informações e, em uma segunda etapa, a unidade de análise investigada em quatro componentes distintos, porém integrados em quatro blocos principais. O primeiro bloco é formado por variáveis independentes, seguidas de um segundo bloco de variáveis intervenientes, de um terceiro composto por variáveis dependentes e de um último contendo os modelos e teorias confrontadas aos resultados dos dados obtidos nas variáveis propostas. Tal modelo esquemático é útil, pois representa as relações de dependência e independência das variáveis entre si, sem a intenção de estabelecer uma análise causal entre elas.

As variáveis independentes utilizadas na pesquisa referem-se diretamente às patentes de novos fármacos, ou seja, à constatação das inovações realizadas pelas empresas, que foram traduzidas e representam a intenção de introduzir novos produtos no mercado, classificados por famílias, categorizados pelo grupo farmacológico, ou “arquiteturas” moleculares, permitindo, a princípio, o agrupamento de diferentes fármacos dentro de um mesmo conceito central baseado na estrutura molecular química e nos seus atributos e aplicações farmacológicas, fármacos classificados com auxílio de livros e “handbooks”, em especial o

livro de Química Farmacêutica do Prof. Burckhalter traduzido para o português pelo Prof. Andrejus Korolkovas e a enciclopédia de substâncias químicas, fármacos e compostos biológicos do grupo de “Handbooks” Profissionais da Merck, “The Merck Index”.

Mais especificamente, essas variáveis independentes principais foram coletadas do *The Merck Index 12nd e 13nd*, guiadas pelo índice da categoria terapêutica e atividade biológica denominadas: *Anti-inflammatory Nonsteroidal; Glucocorticoid; Antiarthritic/ Antirheumatic e Analgesic nom Narcotic*. O material coletado foi enriquecido com informações do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) 2005/ 2006 e da Internet sobre os lançamentos recentes de novos fármacos. Não tivemos a intenção de coletar todos os fármacos antiinflamatórios, antipiréticos e analgésicos não narcóticos lançados nos últimos 200 anos, porém realizar uma amostra quase total do mercado, a fim de confrontar as primeiras patentes realizadas por empresas farmacêuticas, sem considerar as realizadas por cientistas acadêmicos e patentes posteriores, realizadas por outras empresas para confirmar novas aplicações de um fármaco existente.

Ainda com relação às variáveis independentes, foram avaliados os atributos dos produtos decorrentes das inovações e o tipo de inovação, análise realizada com base na linha de pesquisa realizada por Henderson e Clark (1990), que desenvolveu um modelo seguido por vários pesquisadores, entre eles, Christensen (1992). E essas foram analisadas frente as diferentes “ondas” de inovações científicas e tecnológicas capturadas dos trabalhos de Achilladelis *et al.* (1987, 1990, 1993, , 1999, 2001) complementados por informações referentes à linha genealógica das empresas farmacêuticas globais discutidas por Chandler (2005).

No entanto, vale lembrar que esta pesquisa não se aprofundou na parte interna das empresas como fizeram os pesquisadores citados, principalmente porque eles, na época de seus trabalhos, enfocaram a sua pesquisa em uma indústria recente - referência a Christensen (1992) no caso da indústria do *disk drive*, que lhes permitiu a realização de entrevistas com 46 pessoas que atuavam em diversas empresas do setor e, efetivamente, participavam e realizavam as inovações, quase paralelamente ao período de coleta de dados realizada pelo pesquisador, oportunidade que não surgiu nesta pesquisa, pois o objeto deste trabalho é analisar um ciclo evolutivo mais lento e longo, baseado em um setor industrial não tão recente, ou seja, que se iniciou há pelo menos dois séculos. Logo, a parte interna dessa

indústria foi tratada como uma “caixa preta”, na qual a coleta de dados enfocada nas características internas das empresas não foi plenamente possível, porém os dados históricos permitiram uma detalhada avaliação da situação externa das empresas e deduções e vislumbres sobre fatos internos, principalmente no que diz respeito a algumas estratégias, decisões gerais e ao posicionamento das empresas no mercado ao longo do tempo, bem como à introdução e comercialização de novos produtos baseados na inovação tecnológica, objetivo do trabalho.

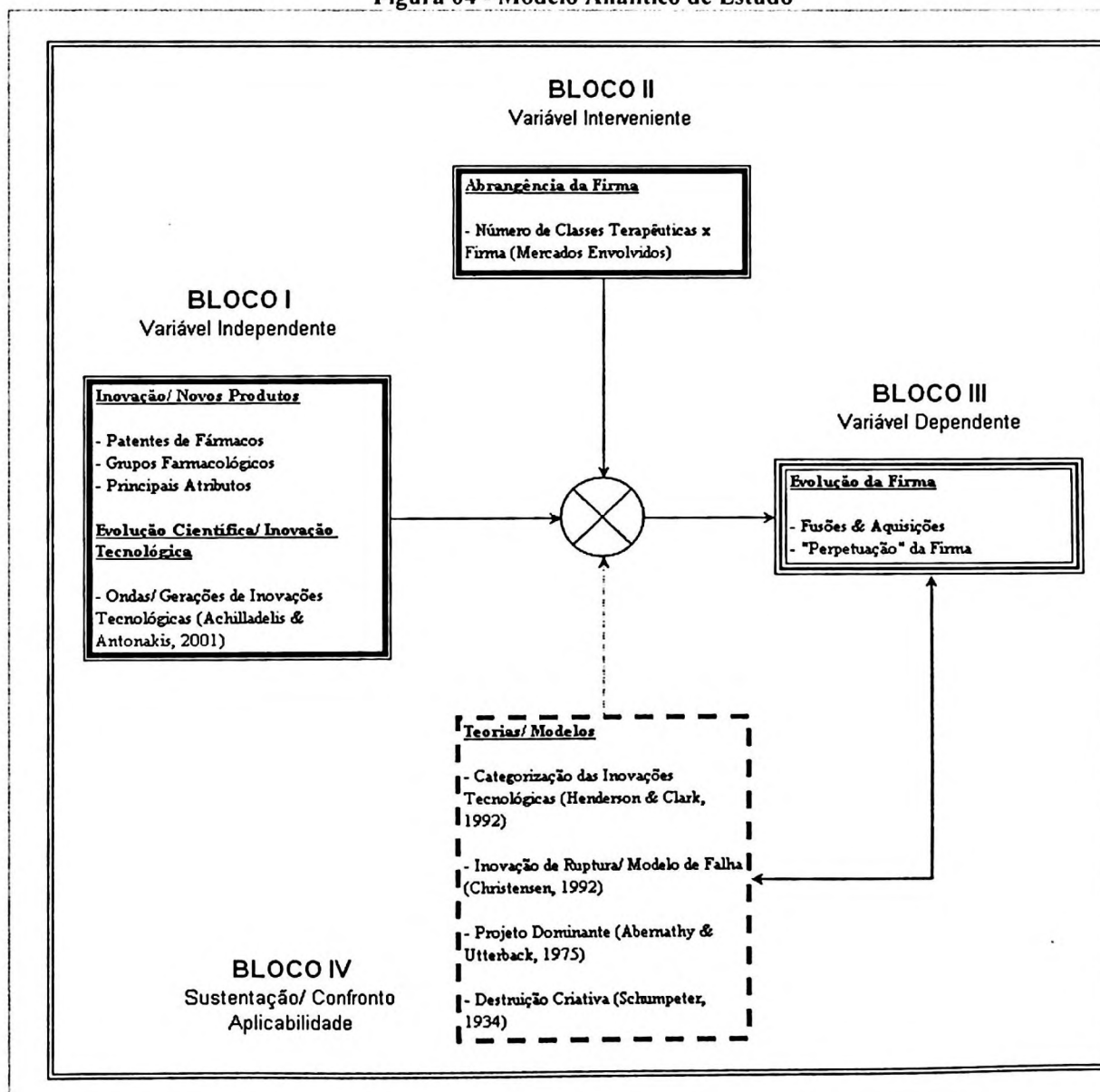
A quantidade de classes terapêuticas comercializadas pelas empresas estudadas, selecionada neste trabalho como objeto de mensuração que pode influenciar consideravelmente o resultado final da empresa, é um dos principais fatores que diferenciam as grandes empresas do setor farmacêutico das de outros setores industriais. Essa variável possui uma relevância especial, pois pode conter uma das principais peculiaridades das grandes empresas do setor farmacêutico: a diversidade de atuação ou a abrangência da empresa sobre os diferentes mercados, fator que, de certa forma, é apresentado também por Christensen (1992, 2001) como vantagem competitiva das empresas ou fator de superação do Modelo de Falha proposto pelo pesquisador.

Resumindo, as variáveis independentes, incluindo as patentes realizadas em diferentes épocas, foram contabilizadas por empresas e relacionadas às variáveis intervenientes, correspondentes ao número de terapias ocupadas por cada farmacêutica global no mercado nacional. Essas informações foram coletadas também a partir do DEF 2005/ 2006 e complementadas com os dados de produtos antiinflamatórios comercializados pelas farmacêuticas globais do mercado nacional entre 2001 e 2005, informação do IMS Health (2006). Dessa relação, foram extraídos fenômenos curiosos que, confrontados às teorias, modelos e pensamentos apresentados no capítulo 2, permitiram as intrigantes conclusões expostas no capítulo 8 deste trabalho.

Vale ressaltar, ainda, que são inúmeras as variáveis que poderiam ser utilizadas e atuar como independentes e intervenientes nesta pesquisa. No entanto, a fim de delimitar o estudo, restringiu-se o número de variáveis, também na linha das pesquisas realizadas por Christensen (1992).

Dessa forma, pretende-se realizar uma avaliação analítica das variáveis propostas, dados e fatos históricos, a fim de verificar se as teorias existentes são aplicáveis na amostra de parte da indústria farmacêutica pesquisada, verificação que foi realizada através da aplicação da generalização analítica, na qual uma ou mais teorias previamente desenvolvidas são utilizadas como base para comparar os resultados empíricos do estudo de caso. Porém, nesta proposta de pesquisa, não se trata propriamente de uma ou algumas empresas avaliadas através de entrevistas, mas da coleta de informações de diversas empresas, tratadas através do Modelo Analítico do Estudo proposto na figura 04.

Figura 04 - Modelo Analítico de Estudo



Esse modelo analítico de estudo permitiu, até o final do trabalho realizado, uma pesquisa do tipo multidisciplinar, pois abrangeu diferentes áreas do conhecimento em gestão de empresas e economia, especialmente pela natureza do estudo, que envolveu diversos assuntos como ciência, inovação, tecnologia e organização industrial, que exigem o conhecimento multidisciplinar.

Os resultados finais têm, também, aplicação prática nas áreas de Farmácia, Economia e na Gestão de Empresas, principalmente naquelas de base tecnológica, não se limitando àquelas relacionadas ao setor farmacêutico. Isso porque os resultados do processo de estudo, apesar de históricos e descritos através de elementos do método comparativo, especialmente na identificação do efeito ou impacto da inovação tecnológica nos mercados das empresas do setor farmacêutico que operam com medicamentos antiinflamatórios; procuraram compreender os fatos marcantes da evolução tecnológica na indústria e suas conseqüências históricas até os dias atuais.

4 INOVAÇÕES EM ANTIINFLAMATÓRIOS

Para iniciarmos a discussão sobre os aspectos gerais a respeito dos produtos farmacêuticos e para analisarmos as inovações em antiinflamatórios ao longo dos últimos 200 anos, apresentamos, na primeira seção, de forma bem simplificada, os princípios de funcionamento dos medicamentos. Na segunda seção, apresentamos a classificação dessas inovações, empregando o modelo de Henderson e Clark e seguimos para a última seção com maior profundidade sobre o objeto de estudo.

4.1 O Princípio Básico de Funcionamento dos Produtos Farmacêuticos

Dessa forma, apesar de ter sido citado nos capítulos anteriores, começaremos a discussão com o termo fármaco, substância com constituição definida, que pode ter diferentes aplicações na prevenção, na cura ou no diagnóstico de doenças. Esses são constituintes primários dos produtos farmacêuticos, que, por sua vez, são utilizados ou veiculados em diferentes formas, como comprimidos, drágeas, cápsulas, ampolas, cremes, pomadas etc., assim produzidos principalmente em função das vias de aplicação, que podem ser oral, endovenosa, intramuscular, tópica, nasal, retal, ocular, entre outras.

Considerando o funcionamento ou o mecanismo de ação biológica dos fármacos, eles podem ser divididos em dois grandes grupos: os fármacos estruturalmente específicos e os estruturalmente inespecíficos.

Os fármacos conhecidos como estruturalmente inespecíficos compreendem a minoria dos utilizados nos produtos da indústria farmacêutica. São aqueles em que a ação biológica não está associada diretamente à sua estrutura química, pois essa ação depende exclusivamente de suas propriedades físico-químicas (solubilidade, índice de ionização, poder óxido-redutor etc.), que alteram características celulares, como a permeabilidade celular, ou reagem diretamente com proteínas e eletrólitos dos fluidos celulares ou corpóreos, promovendo a formação de complexos e até mesmo a coagulação de proteínas.

Segundo Barreiro e Fraga (2001, p. 15 - 17) e Korolkovas e Burckhalter (1989, p. 84), os fármacos estruturalmente específicos estão presentes na maioria dos produtos e são aqueles

cujo efeito biológico depende especificamente da sua estrutura química, que deve se adaptar à estrutura química tridimensional dos receptores existentes no organismo, formando uma ligação entre eles. A forma de funcionamento ou o arranjo entre os dois componentes, fármaco (micromolécula) e receptor (macromolécula), por exemplo uma enzima, pode ser ilustrada pelo modelo conhecido como Modelo Chave-Fechadura (figuras 05 e 06).

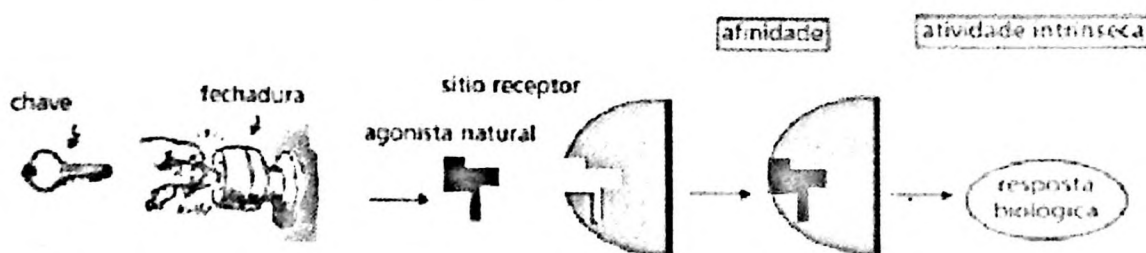
Figura 05 - Ilustração Preliminar do Modelo



Fonte: Adaptado de Barreiro e Fraga (2001, p. 17).

Nesse modelo, podemos relacionar o receptor biológico (macromolécula) a uma fechadura, o sítio receptor ao “buraco da fechadura” e os fármacos (micromoléculas) às chaves que acionam as fechaduras, nas quais a capacidade de virar ou não o mecanismo de travamento da fechadura representaria as respostas biológicas em função da interação entre os componentes (figura 06).

Figura 06 - Ilustração Completa do Modelo Chave-Fechadura



Fonte: Adaptado de Barreiro e Fraga (2001, p. 17)

Dessa forma, podemos fazer uma analogia, entre a interação dos dois componentes mencionados, sendo a chave o medicamento, e a fechadura a enzima do organismo humano. A chave é construída de forma a se casar de maneira única com determinada fechadura. Logo, a chave é o componente que aciona os mecanismos que mantêm a trava da fechadura bloqueada, liberando e permitindo o seu acionamento.

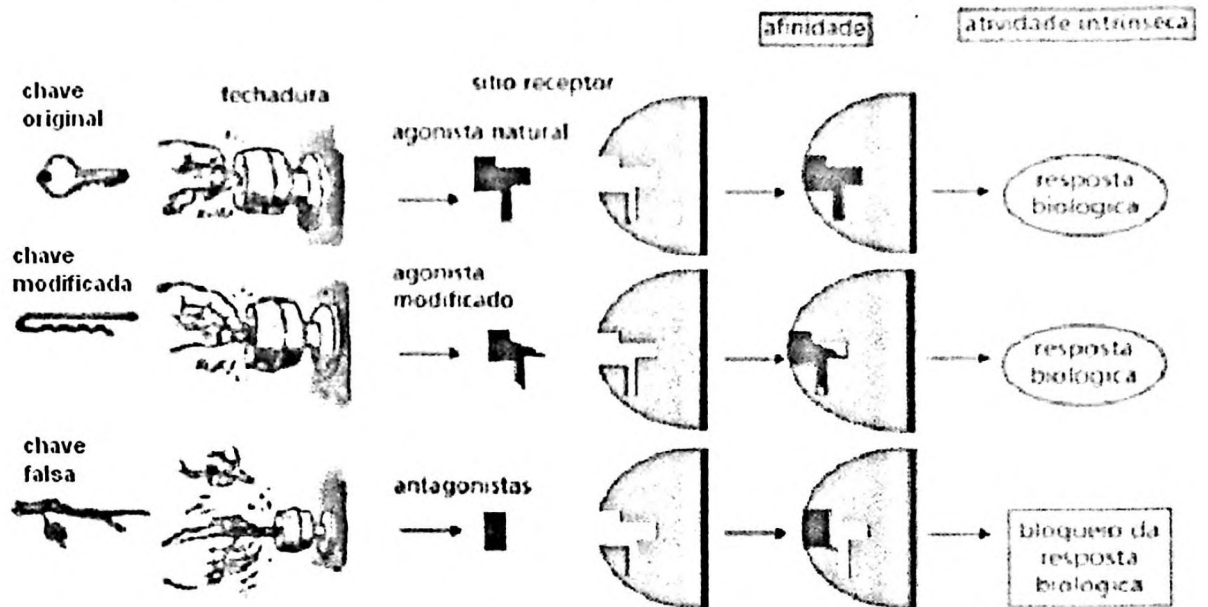
O formato da chave é o primeiro segredo. Somente uma chave (medicamento) com perfil equivalente e na posição correta poderá ser utilizada. O segundo segredo está ligado à altura dos dentes da chave, que formam uma base de apoio para pequenos pinos ou tambores metálicos, colocados aos pares e alinhados no interior da fechadura (enzima). Tais pinos são sustentados por molas. Quando a chave correta é colocada, os pinos são alinhados de modo que se permite girar o cilindro da fechadura, liberando a trava principal, ou seja, o processo no interior do organismo.

A busca pelo desenvolvimento da chave ideal e, antes disso, o conhecimento das fechaduras envolvidas nos diferentes processos metabólicos têm sido alvos constantes dos cientistas e das empresas farmacêuticas que, através da evolução das tecnologias associadas às ciências da vida, têm realizado inúmeras inovações ao longo do tempo.

Uma avaliação mais profunda do modelo permite-nos demonstrar três tipos principais de “chaves” (Figura 7):

- 1) A chave original, substância endógena que se encaixa perfeitamente ao buraco da fechadura e permite a abertura da porta, ou seja, um agonista natural que desencadeia a resposta biológica; por exemplo, um substrato natural de uma enzima.
- 2) A chave modificada, fármaco que possui configuração estrutural semelhante à do **agonista** natural e permite o encaixe na fechadura, corresponde a um **agonista** modificado, capaz de reconhecer o sítio receptor e desencadear a resposta biológica esperada.
- 3) A chave falsa, fármaco que apresenta configuração estrutural mínima para acessar o encaixe da fechadura, mas não permite a abertura da mesma e, conseqüentemente, não promove a resposta biológica, pelo contrário, ocupa literalmente o “buraco da fechadura” (sítio receptor), impedindo o acesso da chave original e ocasionando, assim, uma resposta qualitativamente inversa à esperada. Logo, a substância é um antagonista do processo; nessa categoria, encaixam-se, por exemplo, os fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).

Figura 07 - Possíveis Variáveis Contempladas pelo Modelo Chave-Fechadura



Fonte: Adaptado de Barreiro e Fraga (2001, p. 17)

O efeito farmacológico é maior quanto melhor for a interação entre os dois componentes, chave (fármaco) e fechadura (enzima), mais precisamente o “buraco da fechadura” (sítio receptor). Tal efeito é reflexo de dois fatores:

- 1) Interação ligante-receptor, expressa em afinidade, que traduz a capacidade do fármaco em se ligar ao sítio receptor;
- 2) Resposta biológica, ou seja, a atividade intrínseca, que expressa a capacidade dos componentes ligados de desencadear a resposta biológica.

Aprofundando-nos na engenharia operacional dessa relação entre os componentes do processo, verificaremos que o grau de afinidade dos componentes envolvidos e a intensidade da atividade biológica desencadeada dependem de diversas forças, configurações moleculares, propriedades físico-químicas das substâncias e fatores como forças eletrostáticas, de dispersão, “pontes de hidrogênio”, ligações hidrofóbicas, covalentes, configuração da molécula, lipofilicidade, que favorecem as interações intermoleculares,.

Em geral, a maioria dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna é de origem sintética. Essa categoria representou aproximadamente 85% dos fármacos que foram transformados em produtos e movimentaram um mercado global de US\$ 354 bilhões em 1999. Segundo

Barreiro e Fraga (2001 – p. 76), se classificarmos os fármacos pelo tipo de mecanismo de ação que apresentam, verificaremos, em sua ampla maioria, substâncias sintéticas inibidoras de enzimas e antagonistas de receptores e uma pequena parcela destinada a agonistas de receptores. Estima-se que, em 2002, a indústria farmacêutica já buscava fármacos sintéticos para 103 alvos terapêuticos distribuídos em 79 enzimas e 24 receptores alvos.

Além da classificação voltada ao mecanismo de funcionamento ou interação do fármaco com o seu alvo, existe uma outra forma de classificação voltada para a forma de divulgação e comercialização do produto, ou seja, voltada para o mercado. Nessa classificação, de acordo com o direcionamento de sua propaganda ou *marketing* e forma de comercialização, os produtos farmacêuticos, de forma geral, eram, até recentemente, classificados em duas categorias principais: os produtos formados por fármacos éticos e não-éticos. Os produtos éticos seriam aqueles cuja propaganda era feita única e exclusivamente junto à classe médica, e os não-éticos seriam aqueles cuja divulgação e *marketing* eram dirigidos para o público leigo em geral.

Atualmente, no entanto, esses termos têm sido cada vez menos utilizados, e uma nova forma de classificar os produtos continua relacionada à sua comercialização, ou seja, ainda continuam existindo duas categorias, só que relacionada ao posicionamento do produto no ponto de venda. Dessa forma, temos os produtos vendidos livremente na frente do balcão ou gôndolas das drogarias ou farmácias sem a exigência de uma prescrição médica, recebem o nome de *over the counter drugs* (OTC) ou "drogas vendidas no balcão", e os produtos que apresentam a comercialização regulamentada por uma legislação específica formam a outra categoria, a dos produtos comercializados mediante a apresentação da prescrição ou receita médica ao farmacêutico ou balconista.

4.2 A Evolução Científica e Tecnológica e o Desenvolvimento de Novos Produtos na Indústria Farmacêutica

A avaliação das diferentes gerações relacionadas à evolução da indústria farmacêutica demonstra uma mescla entre o novo e o velho. O novo está marcado pela intensa implementação de novas tecnologias, principalmente nos últimos 40 anos, que foram

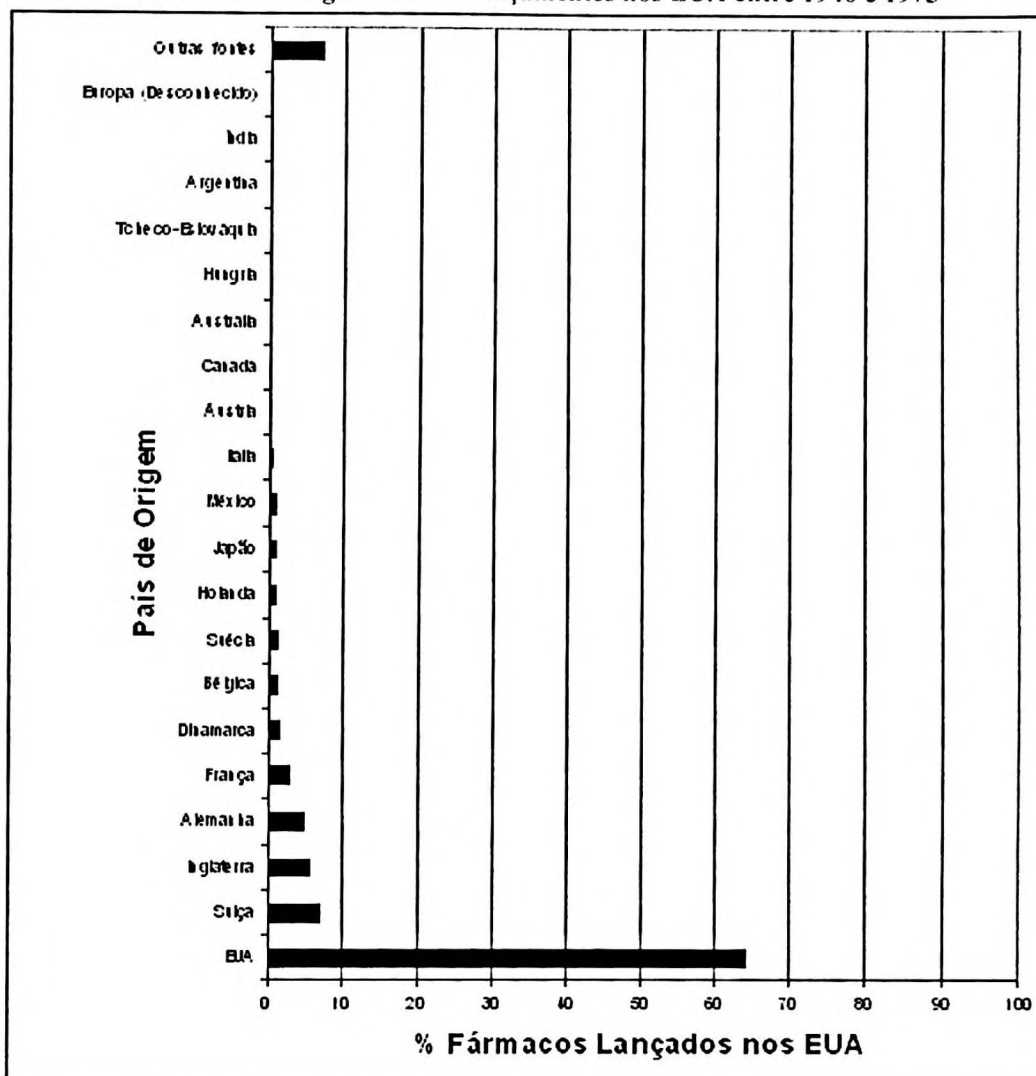
caracterizadas por um enorme avanço no desenvolvimento de novos fármacos de origem sintética, principalmente em função da evolução da Química, Biologia e outras ciências, que permitiu desvendar as fontes naturais e os mecanismos bioquímicos de processos intracelulares. O “velho”, não menos importante, está marcado pelas fontes naturais.

Intrigante é o fato de que, apesar do avanço tecnológico, os fármacos de origem natural exerceram, exercem e exercerão papel fundamental na evolução de diversas terapêuticas, de modo a enriquecer o conjunto de possibilidades para o combate às doenças e a consequente recuperação e preservação da saúde, fatores que estimulam os desenvolvedores a sintetizar fármacos análogos aos naturais.

Considerando, com esse ponto de vista, o vasto campo de alternativas entre as diversas fontes terrestres e marinhas, a princípio ainda pouco exploradas ou mesmo “intocadas” pelos pesquisadores, podemos deduzir que ainda existe um longo caminho em relação às oportunidades advindas das fontes naturais, principalmente com o avanço maciço da biotecnologia, pois, já na década de 1980, apesar da pequena exploração das fontes naturais existentes, estimava-se que haviam sido identificadas e caracterizadas mundialmente aproximadamente 5 milhões de substâncias químicas e, naquela época, em torno de 63.000 eram utilizadas na indústria química, entre elas a farmacêutica, alimentícia e agrotóxica, sendo que 4.000 já eram utilizadas como fármacos.

Apenas entre 1940 e 1975, foram introduzidos, somente nos EUA, 971 novos fármacos (gráfico 04), que ainda hoje são os mais utilizados no mercado (Korolkovas; Burckhalter, 1989).

Gráfico 04 - Origem dos 971 lançamentos nos EUA entre 1940 e 1975

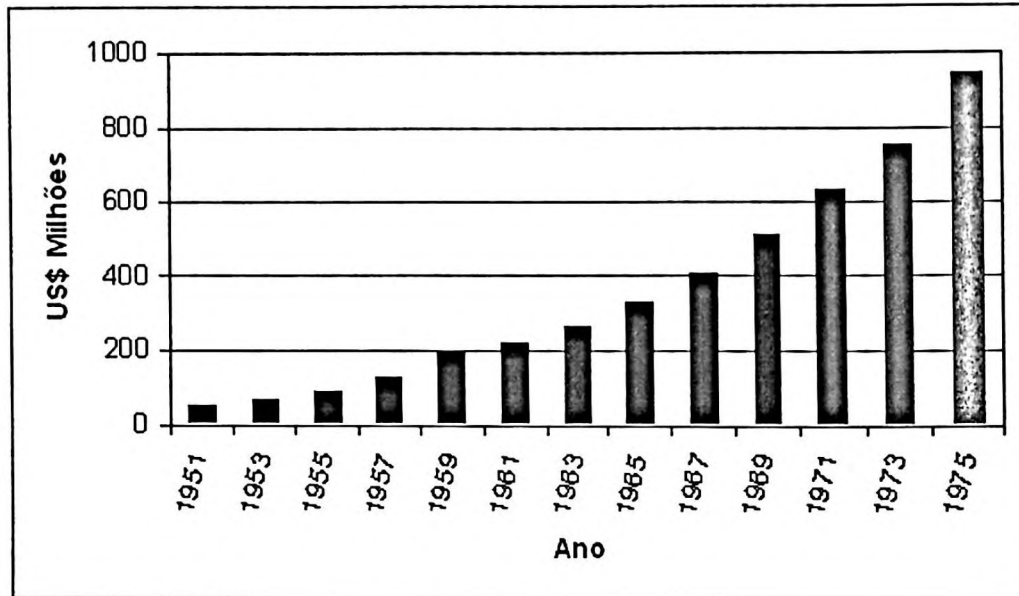


Fonte: Korolkovas e Burckhalter 1989.

A introdução de novos produtos através do desenvolvimento de novos fármacos, conforme já mencionado, é fator intrínseco ao crescimento e sobrevivência do setor farmacêutico, como também ocorre com diferentes outros setores baseados em tecnologia. No entanto, o processo de desenvolvimento de novos produtos no setor farmacêutico torna-se, a cada ano, mais oneroso. Para se ter uma idéia desse avanço em custos, na década 1960 nos EUA e na França, por exemplo, o investimento total para o desenvolvimento de um novo fármaco era de aproximadamente US\$ 8 milhões e US\$ 6 milhões, respectivamente; porém, tais valores passaram, na década seguinte, para cerca de US\$ 60 milhões (gráfico 05), chegando atualmente a US\$ 1 bilhão, segundo Kotler e Simon (2004). Apesar do aumento nos custos para o desenvolvimento, a taxa de sucesso dos processos de P&D declinou. Um exemplo disso ocorreu nos EUA em 1975, quando dos US\$ 944 milhões dos gastos gerais com

desenvolvimento, realizados pelas empresas americanas, apenas 15 novos fármacos foram desenvolvidos e esse declínio acentuou-se ainda mais nos anos seguintes.

Gráfico 05 - Investimentos em P&D de Novos Fármacos



Fonte: Korolkovas e Burckhalter 1989.

Existe uma controvérsia considerável em relação ao custo real para o desenvolvimento e lançamento de um novo fármaco na forma de um produto acessível ao consumidor. Estudo recente realizado pelo *Tufts Center for the Study of Drug Development* e registrado por Kotler e Simon, 2004, calculou o custo de uma nova terapia considerando um tempo médio de desenvolvimento de 12 anos e chegou ao valor de US\$ 802 milhões, sendo que grande parte dos gastos estava associada ao elevado custo dos estudos clínicos, e 50% relacionados aos custos do fracasso.

Críticos das duas linhas de pensamento argumentaram que tal valor pode ser ainda maior e outros afirmam que os valores não são totalmente verdadeiros, pois tais custos são divididos entre os setores público e privado, principalmente nos países desenvolvidos, onde a pesquisa pré-clínica, ou seja, aquela que abrange desde a descoberta da nova entidade até os estudos pré-clínicos, é realizada geralmente em universidades e institutos de pesquisa públicos e, muitas vezes, é amparada financeiramente pelo setor privado, enquanto o estudo clínico, pelo menos nos Estados Unidos, Europa e Japão é realizado totalmente pelo setor privado conforme a Lei das Drogas Órfãs. (Macedo; Pinheiro, 2003)

Dessa forma os gastos de desenvolvimento para as grandes empresas, segundo Macedo e Pinheiro (2003), são reduzidos em 30 a 50%, bem como os riscos inerentes a qualquer pesquisa, que são transferidos para o setor público. No entanto, as grandes empresas mantêm a propriedade das patentes sobre os novos produtos decorrentes dos novos fármacos.

A grande controvérsia levantada pelos estudiosos do assunto apóia-se em estudos que mencionam valores de custo de P&D na indústria farmacêutica variando de US\$ 2,3 a 880 milhões, pois, segundo pesquisa do *Boston Consulting Group*, o valor gasto chega a US\$ 880 milhões quando são levados em consideração os impostos e os subsídios do governo para as atividades de P&D, a US\$ 500 milhões conforme uma avaliação da *The Pharmaceutical Research and Manufacturers of América*, ou a gastos de US\$ 16 milhões conforme a avaliação do *National Institutes of Health - USA*. Segundo Macedo e Pinheiro (2003), podem ser observados outros exemplos da discrepância dos dados em discussão, pois DiMasi et. al. (1991) por exemplo, em pesquisa com abrangência sobre 93 fármacos desenvolvidas por 12 empresas entre 1970 e 1980, chegaram a um valor de US\$ 231 milhões, sendo 49% relacionados aos estudos pré-clínicos e clínicos. Kettler (1997) chegou, em sua pesquisa, a um valor um pouco mais elevado, US\$ 312 milhões, contra outro estudo realizado na mesma época por Love (1997), que chegou a um valor médio de US\$ 2,3 milhões, quando foram avaliados apenas os custos diretos sem levar em conta os custos do insucesso.

Independentemente dessa controvérsia, é possível observar, através da análise do processo de desenvolvimento de novos produtos no setor, que tal aumento nos custos em P&D e lançamentos são justificados, principalmente, pela complexidade do processo em si, que envolve diferentes aspectos tecnológicos, fases e testes até a colocação do produto no mercado, passos que, normalmente, consomem entre 7 e 10 anos desde o início das pesquisas de triagem geral de moléculas até a chegada das primeiras unidades comerciais no mercado, sem levar em conta que a dificuldade para o desenvolvimento aumentou ao longo do tempo, apesar do avanço tecnológico existente.

Outro exemplo é a relação entre o número de sucessos obtidos entre os diferentes compostos ensaiados e o número de novos fármacos desenvolvidos. Para se ter uma idéia da queda dessa relação, em 1958, dos 14.600 compostos ensaiados, 47 foram transformados em novos fármacos. Atualmente, observamos uma taxa de apenas 1 novo fármaco em 5.000 compostos estudados (Korolkovas; Burckhalter, 1989; Kotler; Simon, 2004, Korolkovas; França, 2005).

As grandes empresas farmacêuticas, principalmente as americanas, são responsáveis por uma fração desproporcional das inovações tecnológicas globais. Isso porque estão localizados nos Estados Unidos aproximadamente 40% dos principais centros de P&D da indústria farmacêutica global.

Em relação à tecnologia envolvida, podemos afirmar que existem diversas formas de desenvolvimento de novos fármacos (Vide tabela 03, a seguir). No entanto, apesar da evolução tecnológica, ainda hoje, se encontram, na literatura, inúmeras descobertas ao “acaso” que levaram ao surgimento de classes terapêuticas, sendo que algumas salvaram milhões de pessoas, como foi o caso dos antibióticos (penicilina) descobertos por Sir Alexander Fleming em 1928 (Barreiro; Fraga, 2001, p. 67).

Tabela 03 - Evolução Tecnológica no Desenvolvimento de Fármacos

1820	Extração de Fontes Naturais	Em 1960, 47% dos fármacos receitados nos EUA provinham de fontes naturais Em 1973, 25,2% das 1.532.000.000 receitas aviadas nos EUA possuíam princípios ativos extraídos de plantas
1890	Acaso	Acetanilida e Fenilbutazona
1920	Triagem Empírica	Diversas substâncias químicas são submetidas a ensaios biológicos (200.000/ 1 novo)
1930	Triagem Empírica Racionalmente Dirigida	II Guerra Mundial, 14.000 compostos para descobrir antimaláricos Acetanilida, ou Fncetina, após metabolizada transforma-se em paracetamol in vivo
1950	Modificação ou Manipulação Molecular	Tomar uma substância química com ação biológica (Protótipo) e sintetizar e ensaiar novos compostos (homólogos, congêneres ou análogos) Simplificação ou Dissociação Molecular: simplificar um protótipo com estrutura molecular complexa Associação Molecular através da adição de grupamentos químicos, replicação de grupamentos idênticos ao do protótipo (p. ex.: tripirafeno - triplicação das mesmas características estruturais da fenilbutazona), ou hibridação molecular através da junção de agrupamentos diferentes (por exemplo: benorilato e acetaminossalol = ácido salicílico + paracetamol; salicilamidofenazona = salicilamida + fenazona) Processos especiais destinados ao aumento ou diminuição da flexibilidade da molécula, alterações das propriedades físico-químicas através da introdução ou substituição de grupamentos químicos; Abertura ou fechamento de anel; introdução ou substituição de ligações duplas, centros opticamente ativos, grupos volumosos; substituições isostéricas; mudança de posição ou reorientação de

grupamentos químicos.

Exploração de efeitos colaterais (p. ex.: sulfanilamida gera probenicida)

Ensaios com produtos intermediários

Criação de pró-fármacos e latenciação de fármacos (salicilamida);
Alteração da farmacocinética; melhoria da biodisponibilidade;
aumento da estabilidade ou diminuição da toxicidade e dos efeitos colaterais.

**1975 Planejamento Racional
Baseado no Mecanismo de
Ação: Fármacos Inteligentes**

Estratégia de desenho da arquitetura molecular de uma substância bioativa que se baseia no conhecimento prévio do processo fisiopatológico e do alvo-terapêutico (topografia tridimensional da biomacromolécula – enzima ou receptor).

Fonte: Korolkovas e Burckhalter 1989, p. 39.

Além do “acaso”, a triagem empírica e a triagem empírica racionalmente dirigida são técnicas largamente utilizadas entre os desenvolvedores. Essas técnicas, atreladas ao avanço para o estudo do metabolismo dos fármacos, permitiram o desenvolvimento de novas aplicações ou novos fármacos. A estratégia foi seguida por outras mais modernas, enfocadas na arquitetura molecular de substâncias bioativas baseadas no mecanismo de ação farmacológico pretendido e levou à identificação de compostos-protótipos ou análogos-ativos dentro, por exemplo, do mecanismo de chave-fechadura apresentado na seção 4.1, promovendo uma arquitetura planejada e desenvolvida com base na topografia do bioreceptor envolvido.

Outros fármacos do início da indústria farmacêutica surgiram e ainda surgem de bases naturais. Como principal exemplo desse modelo de desenvolvimento, temos o caso histórico da descoberta e lançamento da Aspirina[®], ácido acetilsalicílico (AAS), a partir da salicilina, glicosídeo e protótipo-natural extraído da *Salix sp.*, derivado do ácido salicílico e encontrado na árvore do salgueiro (Salicaceae).

Tais estratégias foram incrementadas com a possibilidade de otimização de protótipos existentes ou a criação de novos através do emprego de *softwares* de modelagem molecular como o CADD, *computer assisted drug design*, CALD, *computer-aided ligand design* e o CAMD, *computer assisted molecular design*, ferramentas que permitem o mapeamento e

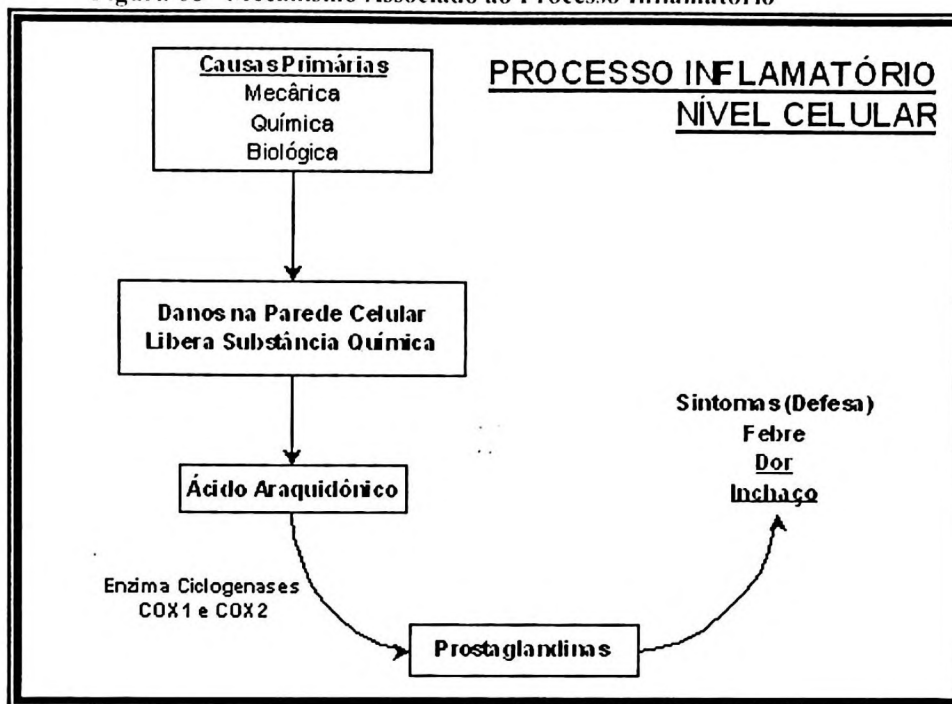
construção de modelos topográficos em três dimensões de sítios de reconhecimento molecular (fechaduras) de bioreceptores.

4.3 O Surgimento dos Antiinflamatórios

O nome antiinflamatório provém do latim *inflammationem*, pois os fármacos dessa classe terapêutica são utilizados para o alívio dos sintomas das doenças inflamatórias e reumáticas: dor, febre e inflamação. Logo, tal classe terapêutica, na óptica desta pesquisa, envolve também os analgésicos (dor) e os antipiréticos (febre), porque estão associados também ao tratamento de doenças do tecido conectivo como artrite reumatóide, febre reumática, osteoartrite, artrite psoriática, reumatismo palindrômico, síndrome de Reiter, lupo eritematoso e espondilite anquilosante. Essas doenças afligiam, já no início da década de 1990, aproximadamente 30 milhões de pessoas nos EUA e 8 milhões no Brasil (Korolkovas; Burckhalter, 1989; Gallin *et al.*, 1992; Korolkovas; França, 2005).

A inflamação, segundo Korolkovas e França (2005), é causada por agentes que alteram o equilíbrio fisiológico em uma determinada zona do tecido. Esses agentes podem ser de natureza biológica (bactérias, fungos, vírus, protozoários etc.), física (calor, radiações, choque mecânico etc.) ou química (substâncias irritantes, quelantes, entre outras). Esses provocam reações que se iniciam a nível celular pelo rompimento das membranas lisossômicas, provocadas pelos agentes lesivos que promovem a conseqüente liberação de enzimas proteolíticas, ou seja, enzimas que têm o poder de quebrar moléculas de proteína e, com isso, destruir outras células vizinhas, desencadeando, assim, o processo inflamatório, conforme ilustrado na figura 08. O produto antiinflamatório atua impedindo a formação de enzimas ou bloqueando as enzimas que participam do processo inflamatório.

Figura 08 - Mecanismo Associado ao Processo Inflamatório



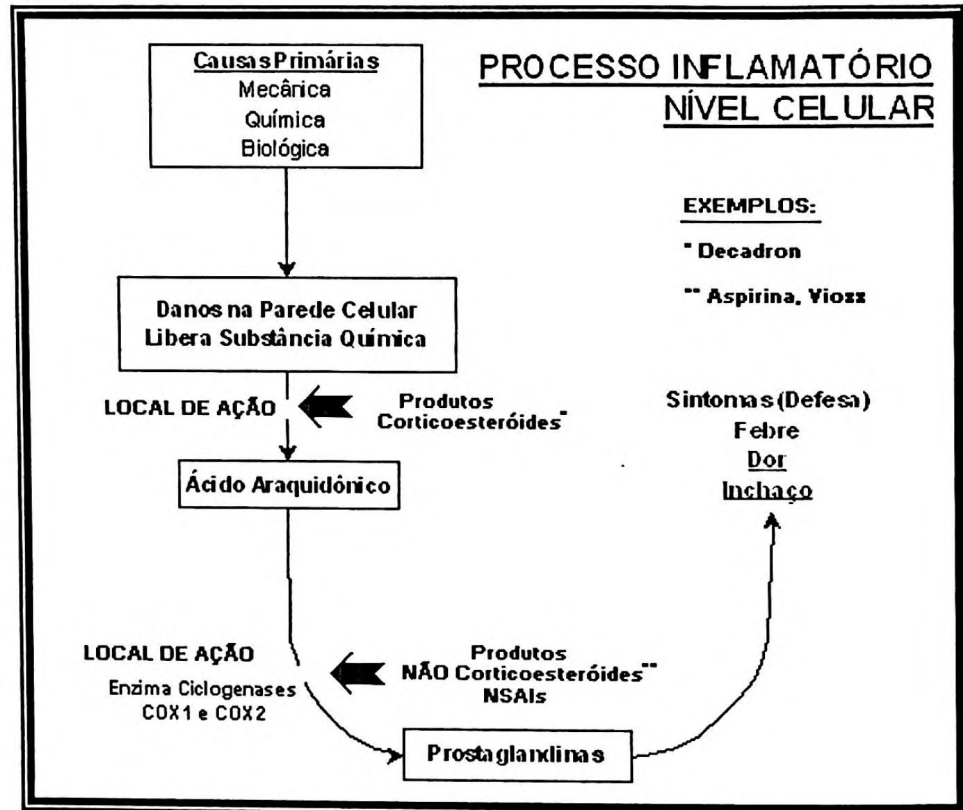
Para ilustrar e tornar a explicação mais didática, passamos a apresentar um dos exemplos mais peculiares de uma moléstia inflamatória: o ataque de gota, causado pela deposição de cristais de ácido úrico nas articulações. Esses cristais funcionam como agentes de natureza física que desencadeiam o processo citado acima. Modelos biológicos, simulados com cobaias para desencadear, em laboratório, esse processo inflamatório permitiram a seleção de diferentes mediadores químicos que participam da reação em cascata. Foram identificados os mediadores químicos conhecidos como prostaglandinas, uma das substâncias de maior importância para os estudos relacionados ao funcionamento dos produtos antiinflamatórios e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de novos fármacos dessa classe terapêutica.

Os mediadores químicos são provenientes do ácido araquidônico, precursor de vários mediadores da inflamação, inclusive das próprias prostaglandinas, conforme demonstrado na figura 09. Em seguida, esse ácido é liberado por fosfolipídios das membranas celulares após a atuação de enzimas (fosfolipases ativas) provenientes do rompimento das membranas lisossômicas, provocado pelos agentes lesivos, conforme explicado nos parágrafos anteriores.

O ácido araquidônico liberado é metabolizado por duas enzimas, a lipoxigenase e a ciclooxigenase, sendo esta o foco das atenções dos desenvolvedores de fármacos dessa classe, pois transforma o ácido araquidônico em prostaglandinas, que são os principais responsáveis

pela mediação de inflamação. Dessa forma, a maioria dos antiinflamatórios não-esteroidais são potentes inibidores da enzima cicloxigenase que atuam através da destruição da própria enzima, inibindo, conseqüentemente, a biotransformação do ácido araquidônico em prostaglandinas.

Figura 09 - Mecanismo de Funcionamento dos Produtos Antiinflamatórios



4.4 A Classificação das Inovações dos Fármacos Antiinflamatórios

Os fármacos estudados nesta pesquisa estão divididos em uma variedade de estruturas químicas classificadas e organizadas em 4 grupos⁴ principais que representam três conceitos centrais diferentes para o funcionamento dos fármacos antiinflamatórios gerados a partir de 3 inovações radicais, que permitiram a introdução dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), ou seja, os inibidores das enzimas cicloxigenas, COX-1, COX-2 e COX-3, dos esteróides e dos imunossupressores e um quarto grupo não específico; grupos formados por 12 famílias constituídas em função da semelhança arquitetural da estrutura molecular, base de cada fármaco, e seus 203 derivados avaliados nesta pesquisa, vide Apêndice 01. Entre as

⁴ Mais detalhes serão abordados no capítulo 5

arquiteturas ou famílias pesquisadas, encontram-se os salicilatos, derivados do p-aminofenol, derivados do pirazol, ácidos arilalcanóicos etc. (ver tabela 04).

A classificação das diferentes inovações tecnológicas pesquisadas segue o Modelo de Henderson e Clark (1990) – figura 09, no qual as inovações avaliadas na dimensão vertical envolvem, principalmente, as alterações nos componentes (fármacos), e as que ocorrem na dimensão horizontal estão relacionadas às mudanças nos conceitos centrais. Nesse sentido, é possível realizar uma adaptação do modelo conforme apresentado na figura 10, que mostra quatro tipos de inovação:

- ✓ A que não altera em nada os conceitos centrais existentes, apenas associa fármacos de diferentes conceitos centrais em um único produto, gerando novos medicamentos ou módulos a partir de fármacos existentes, o que categoriza a inovação como modular;
- ✓ A que cria um novo conceito central de interação entre o fármaco e o organismo humano e mesmo a criação de novos componentes. Nessa categoria, encaixam-se as inovações radicais que geram novos grupos de fármacos;
- ✓ O desenvolvimento de um novo fármaco dentro de um mesmo conceito, mas a partir de uma estrutura molecular diferente, ou seja, uma nova estrutura química básica. Nesse caso, a arquitetura formada pelo encaixe dos componentes é alterada através da modificação de um único componente. Com a manutenção do conceito central, no entanto, o fármaco ainda interage com as mesmas enzimas, ou parte delas, dentro da mesma tecnologia de atuação, o que classifica essa inovação como arquitetural e permite a criação de novas famílias de fármacos;
- ✓ Uma quarta inovação envolve o maior número de desenvolvimentos entre os fármacos pesquisados, possivelmente por tratar-se apenas de pequenas alterações nas moléculas de fármacos existentes, dentro de uma mesma estrutura química básica e mesmo conceito central, ou seja, dentro de uma mesma família de fármacos. Tais inovações, consideradas incrementais, apesar de englobarem pequenas mudanças nas moléculas existentes através da inclusão de átomos de hidrogênio ($-H$) ou outros radicais, como metil ($-CH_3$), acrescentam atributos melhorados como menores efeitos colaterais ou maiores efeitos terapêuticos com menor dose.

Figura 10 - Classificação de Inovações dos Antiinflamatórios
Conceitos Centrais

		Reforça	Inverte ou Altera Tudo
Componentes (Fármacos)	Pequena Alteração	<u>Incremental</u> Desenvolvimento de novos fármacos dentro da mesma família Por exemplo: Salicilatos Salicilato de Sódio Salicilamida Ácido Acetil Salicílico	<u>Modular</u> Associações de fármacos de diferentes conceitos centrais em um mesmo produto Por exemplo: AINE + Esteróide
	Alteração	<u>Arquitetural</u> Desenvolvimento de novas famílias de fármacos baseadas em novas arquiteturas (estruturas químicas básicas) Por exemplo: Salicilatos Tiazinocarboxamida Pirazolona Pirazole Ácido Aminoarilcarboxílico Ácido Arilacético Ácido Arilbutírico Ácido Arilcarboxílico Ácido Arilpropiónico Glucocorticóide Coxibes - Inibidores da COX 2 Imunossuppressores (Anti TNF a)	<u>Radical</u> Desenvolvimento de antiinflamatórios com base em novos mecanismos de atuação (novo conceito central) Por exemplo: AINEs Esteróides Imunossuppressores (Anti TNF a)

Fonte: Adaptado de Henderson e Clark (1990)

4.5 As Diferentes Mudanças Tecnológicas e sua Difusão na Indústria

Seguindo a categorização de Henderson e Clark (1990) em relação aos diferentes tipos de inovações tecnológicas, que conduziram às melhorias de desempenho dos produtos antiinflamatórios, serão apresentadas, nos próximos parágrafos, as inovações avaliadas em duas dimensões principais: as enfocadas na melhoria do desempenho de “componentes” e as da tecnologia arquitetural, exploradas com considerável profundidade também nos próximos

capítulos e citadas aqui para estabelecer uma perspectiva entre os tipos de inovações discutidas e ilustradas nesse capítulo e as inovações nos antiinflamatórios.

O conjunto de técnicas de desenvolvimento de novos fármacos, resumidamente apresentadas nos parágrafos anteriores, permitiu a descoberta de inúmeros fármacos em diversas terapias, entre elas, a dos antiinflamatórios, analgésicos não-opioides e antipiréticos. Essas terapias, de interesse deste estudo, estão aqui divididas em conceitos centrais de funcionamento (grupos) e arquiteturas (famílias) ou fármacos com semelhanças moleculares estruturais principais, geradas a partir de inovações arquiteturais.

Conforme mencionado no início do tópico anterior, os fármacos estão separados neste estudo em quatro grupos principais compostos por 203 derivados avaliados na pesquisa: o grupo dos antiinflamatórios não-esteroidais, formado pelos derivados do ácido salicílico, ou a família dos salicilatos, a família dos *p*-aminofenólicos, pirazólicos, ácidos arilcanóicos, ácidos antranílicos, entre outros; o grupo dos antiinflamatórios esteroidais, formado pelos derivados de esteróides adrenocorticais; o grupo dos imunossupressores e um grupo formado por todos os outros compostos que não se encaixam em nenhum dos outros três critérios apresentados, mas que, no entanto, apresentam propriedades antiinflamatórias, antipiréticas e analgésicas e que, apesar de citados neste estudo, não foram discutidos em profundidade quando comparados aos outros grupos farmacológicos e famílias apresentados na tabela 04 a seguir.

Tabela 04 - Grupo Farmacológicos e Arquiteturas dos Antiinflamatórios

<u>Grupos Farmacológicos</u>	<u>Arquiteturas (Famílias)</u>	<u>Número de Fármacos Avaliados*</u> Fonte: "The Merck Index * 12 nd and 13 rd Edition" <u>*(Patentes Registradas ou Ausentes)</u>
Não Esteroidais	Ácido Salicílico	24
	Tiazinocarboxamida	6
	Pirazolona	12
	Pirazole	2
	Ácido Aminoarilcarboxílico	10
	Ácido Arilacético	30
	Ácido Arilbutírico	4
	Ácido Arilcarboxílico	3
	Ácido Arilpropiónico	23
	Coxibes (Inibidores da COX-2)	2
Esteroidais	Glucocorticóide	64
Imunossupressores	Inibidores da TNF	2
Outros	Diversos que não se encaixam nas arquiteturas acima	21
TOTAL		203

Fonte: Adaptado de dados do The Merck Index 12nd e 13rd, Apêndice 01.

4.5.1 Antiinflamatórios, Analgésicos e Antipiréticos Não Esteroidais (AINEs)

Os antiinflamatórios não esteroidais, ou os AINEs, são os mais largamente utilizados nessa terapia e incluem fármacos e produtos de expressão no mercado global, ou seja, são bastante conhecidos mundialmente e com demanda considerável, como será melhor discutido nos capítulos 6 e 7.

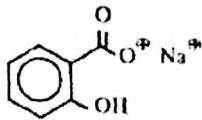
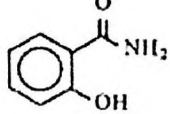
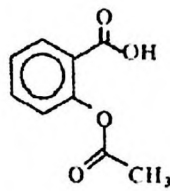
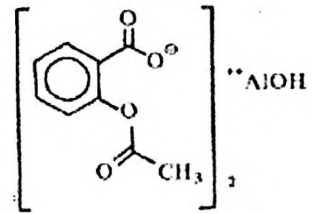
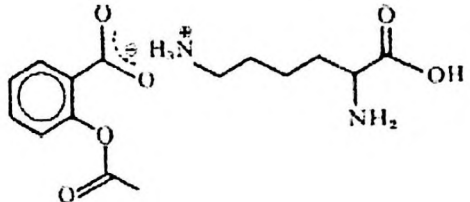
O grupo inclui produtos e marcas antigas e novas, como a Aspirina[®], Cataflan[®], Voltaren[®], Tilatil[®], Vioxx[®], entre outros, aplicados no tratamento de doenças antiinflamatórias e também na redução de dores leves, resfriados e febre. Nesse grupo, estão incluídas, exclusivamente para o propósito deste estudo, famílias de alguns analgésicos, como a Novalgina[®], e alguns mais utilizados como antipiréticos, por exemplo, o Tylenol[®].

Também incluem-se os salicilatos, uma das primeiras famílias do grupo de AINEs, representada pelo seu maior expoente, a Aspirina[®] da Bayer, que marcou, no final do século XIX, a Indústria Farmacêutica Moderna, em função da estratégia inédita de propaganda e *marketing* adotada na época, atitude da empresa que tornou o produto uma das principais marcas conhecidas em 1914. Consolidada nos anos de 1980, quando a marca foi redescoberta ao ser demonstrada sua eficácia na redução de 44% da possibilidade de ataques cardíacos

entre médicos do sexo masculino, submetidos a estudos clínicos, aplicação ampliada ainda para prevenção de enfartos agudos do miocárdio e prevenção de acidente vascular cerebral, essas aplicações permitiram à Aspirina[®] uma ocupação de 23% do mercado americano entre os produtos de prevenção ao ataque cardíaco (Kotler e Simon, 2004, p. 145).

Várias inovações incrementais, categorizadas por Henderson e Clark (1990) e discutidas em detalhes no capítulo 5, foram realizadas após a descoberta das propriedades do ácido salicílico como agente redutor da febre tifóide, estudada por Carl Buss em 1870. Isso levou à introdução, ainda no final do século XIX, de vários derivados do ácido salicílico como, por exemplo, o salsalato, entre outros fármacos da família dos salicilatos (tabelas 05) que, diferente e intrigantemente, apesar do avanço tecnológico, são utilizados ainda hoje, completando mais de um século, como é o caso da Aspirina[®] da Bayer: apenas nos EUA, na década de 1980, foram distribuídos em torno de 50 milhões de comprimidos do medicamento por dia (Korolkovas; Burckhalter, 1989).

Tabela 05 – Derivados do Ácido Salicílico (Estrutura Molecular)

Nome Oficial	Nome Comercial	Nome Químico	Estrutura Molecular
salicilato de sódio	Enterosal® Flamocina	sal monossódico do ácido 2-hidroxibenzoico	
salicilamida		2-hidroxibenzamida	
ácido acetilsalicílico (aspirina)	AAS Acetilsalil Acido acetilsalicílico Aspiqicar Aspirina Ecotrin Endosprin Lentocetil Ronil	ácido 2-(acetiloxi)benzoico	
acetilsalicilato de alumínio	Acetilon (em assoc.)	bis[2-(acetiloxi)benzoato-O']-hidroxialumínio	
acetilsalicilato de lisina	Solpirin	2-(acetiloxi)benzoato de lisina	

Fonte: Química Farmacêutica Korolkovas e Burckhalter 1989, p. 187.

Simultaneamente aos salicilatos, foram introduzidos também os derivados do *p*-aminofenol, família que tem como expoente máximo o paracetamol, comercialmente conhecido como Tylenol®, produto da Johnson & Johnson utilizado como analgésico. Analogamente aos salicilatos, a introdução dessa nova família também é classificada através da adaptação dos conceitos de Henderson e Clark (1990) como uma inovação arquitetural, aquela que “abriu” um novo mercado, focado nos analgésicos com baixo efeito colateral utilizado por crianças (Korolkovas; Burckhalter, 1989).

Tabela 06 - Derivados do Ácido Salicílico

<u>Arquitetura</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Descoberta ou Patente (Ano)</u>	<u>Patente #</u>
Salicilatos (Derivados do Ácido Salicílico)	Ácido Acetilsalicílico	1853	--
	Bromosaligenina	1897	--
	Salicilato de Morfolina	1898	--
	Salsalato	1909	211.403
	Olsalazina	1914	1.157.169
	Acetaminosalol	1918	--
	Acetilsalicilato de Cálcio	1935	2.003.374
	Ácido Salicilsulfúrico	1941	--
	Sulfasalazina	1946	2.396.145
	Salacetamida	1950	496.438
	Ácido Gentísico	1952	588.336
	Ácido Salicilamida o-Acético	1956	56 874
	Mesalamina	1956	751.386
	Acetil Salicilato de Lisina	1962	1.295.304
	Benorilato	1965	--
	Diflunisal	1968	3.714.226
	Parsalamida	1970	3.739.030
	Fendosal	1974	3.878.225
	Etersalato	1977	4.014.921
	Salicilato de Imidazol	1981	4.329.340
1-Naphthil Salicilato	--	--	
Glicol Salicilato	--	--	
Fenil Acetilsalisilato	--	--	
Fenil Salicilato	--	--	

Fonte: Adaptado de dados de The Merck Index 12nd e 13nd, apêndice 1.

Ainda no século XIX, podemos encontrar vários outros exemplos de inovações arquiteturas e incrementais que geraram novos produtos com grande mercado, como é o caso dos derivados da pirazolona, sintetizados por Knorr em 1883, família que possui como maior expoente o fármaco dipirona, mais conhecido comercialmente como Novalgina[®], da empresa Sanofi-Aventis (Korolkovas; França, 2005; DEF, 2005/2006).

O processo de inovação não parou, outras famílias foram introduzidas como resultado do avanço tecnológico, entre elas os derivados dos ácidos arilacéticos representados, principalmente, pelos sais do diclofenaco, sendo os mais conhecidos o Voltaren[®] e o Cataflan[®] da empresa Ciba, atualmente Novartis.

Tabela 07 - Derivados do Ácido Arilacético

<u>Arquitetura</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Descoberta ou Patente (Ano)</u>	<u>Patente #</u>
Ácido Arilacético	Felbinac	1946	--
	Indomethacin	1964	3.161.654
	Ibufenac	1964	3.385.887
	Bufexamac	1965	3.479.396
	Ácido Metiazinic	1966	3.424.748
	Diclofenaco de Sódio	1966	3.558.690
	Ácido Fenclozic	1967	3.538.107
	Cintematacin	1968	3.576.800
	Alclofenaco	1968	--
	Fentiazac	1969	3.476.766
	Tolmetin	1969	1.574.570
	Sulindac	1971	3.647.858
	Zomepirac	1971	3.752.826
	Tiaramide	1971	3.661.921
	Oxametacine	1971	3.624.103
	Acemetacin	1972	--
	Isofezolac	1973	3.984.431
	Glucametacin	1973	2.223.051
	Amfenaco	1973	--
	Clopirac	1973	2.261.965
	Etodolaco	1973	2.301.525
	Lonazolac	1974	1.373.212
	Isoxepac	1974	74 124.086
	Proglumetacin	1976	3.958.878
	Pirazolac	1977	4.024.706
Tropesin	1978	4.136.194	
Mofezolac	1981	4.327.222	
Amtolmetin Guacin	1983	--	
Aceclofenaco	1984	--	
Bromfenaco	1987	--	

Fonte: Adaptado de dados de The Merck Index 12nd e 13nd, apêndice 1.

Seguiram-se diversos outros fármacos, desenvolvidos recentemente através de estratégias mais racionais, propostas, principalmente, para o desenvolvimento de fármacos ativos para estados antiinflamatórios crônicos, que utilizaram estratégias dirigidas a quatro alvos principais: fatores que causam os sintomas; mediadores da primeira lesão ao tecido, liberados ou produzidos pelo fator causativo; resposta inflamatória resultante do tecido lesado; processos dirigidos no sentido da restauração das funções normais (Korolkovas; Burckhalter, 1989).

Os fármacos mais eficientes, segundo essa estratégia, seriam aqueles direcionados ao primeiro alvo, aqueles que atacam a causa raiz do problema. Dessa estratégia, advêm os estudos enfocados nas prostaglandinas precursoras do processo inflamatório que permitiram, no final do século passado e início do século XXI, o lançamento dos principais representantes da mais moderna família de medicamentos antiinflamatórios direcionados ao combate da artrite: os fármacos bloqueadores da enzima COX-2, representados pelo Celebrex[®] (figura 11) da Pfizer⁵ e Vioxx[®] da Merck, lançados quase ao mesmo tempo, entre 1999 e 2000 (Kotler; Simon, 2004).

Figura 11 - Ilustração do Produto Celebrex[®]



O lançamento do Vioxx[®], por exemplo, foi marcado por uma excessiva promoção da marca no mercado de massa. Essa foi uma das últimas e principais estratégias de *marketing* das grandes empresas farmacêuticas globais, entre elas a Merck & Co., que só no Vioxx[®] investiu, no ano de 2000, a cifra recorde de US\$ 160 milhões em *marketing*, contra um faturamento no mesmo período de US\$ 1,8 bilhão.

No entanto, o medicamento enfrentava forte concorrência do Celebrex[®], da Pfizer, pois os dois novos produtos competiam pelo mesmo mercado. No final, os resultados esperados pelas duas empresas não corresponderam às expectativas, a princípio por duas causas principais: o grande número de reclamações relacionadas a efeitos colaterais advindos de problemas cardiovasculares e a concorrência dos produtos mais baratos. Logo, a vantagem divulgada pelas empresas inovadoras, que realizaram a inovação arquitetural e incremental, buscando atingir um mercado disposto a pagar mais por um produto que oferecesse maior tolerância

⁵ O produto Celebrex[®], comercializado no Brasil, como Celebra[®], foi inicialmente patenteado e lançado pela empresa Searle e possui como fármaco o celecoxibe, inibidor seletivo da cicloxigenase 2 (COX-2)

gastrointestinal, foi facilmente anulada pelas reações adversas cardiovasculares (Kotler; Simon, 2004).

4.5.2 Os Produtos Antiinflamatórios Esteroidais (AIEs)

Voltando um pouco mais na história, podemos encontrar, a partir de 1944, uma história traçada a partir dos esforços de guerra, entre eles, a intensa corrida para o desenvolvimento de novos medicamentos, a fim de atender à grande demanda por antibióticos e analgésicos. Essa corrida ocorreu, principalmente, entre Alemanha e EUA, que também buscavam não somente antibióticos e analgésicos, mas também produtos “milagrosos” que minimizassem, além da dor, o cansaço e o sono, aumentando, assim, o desempenho dos soldados envolvidos na 2ª Grande Guerra Mundial.

No caminho iniciado a partir da demonstração da importância da glândula adrenal, feito por Brown-Séquard em 1856, muitos pesquisadores, entre eles Wilbur Swingle da Universidade de Princeton, em 1930, seguido por Edward Kendall e Philip Hench, descobriram a existência de inúmeros esteróides na glândula adrenal e, também, as inúmeras possibilidades e, principalmente, a eficácia de um deles contra a crise inflamatória. Tal substância, depois de isolada do extrato natural, foi reproduzida em laboratório pelo pesquisador Lewis Sarret, em 1944, que criou uma rota de síntese química da substância *in vitro* através de pesquisa financiada basicamente pela Merck & Co.

A pesquisa foi ainda melhorada depois de dois anos pelos pesquisadores Sarret e Kendall, que desenvolveram um novo método para sintetizar a cortisona em escala maior, fato que permitiu o lançamento do primeiro produto corticosteróide em escala industrial, iniciando, dessa forma, através de uma inovação radical, um novo mercado. Tal inovação, iniciada pela Merck & Co., foi mais tarde seguida por inúmeros outros novos entrantes que introduziram diversos produtos à base de sucessivas inovações incrementais apoiadas sobre o novo conceito central, a cortisona. Essas inovações permitiram o lançamento de diversos produtos dentro da família do grupo farmacológico dos corticosteróides ou esteróides adrenocorticais com diferentes capacidades e desempenhos farmacológicos dentro de um mesmo mercado, conforme ilustra a tabela 08, a seguir.

Tabela 08 - Derivados da Cortisona

<u>Arquitetura</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Descoberta ou Patente (Ano)</u>	<u>Patente #</u>
Corticóides	Cortisone	1939	2.403.683
	Hydrocortisone	1952	2.602.769
	Hydrocortamate	1957	1.016.708
	Prednisolone Sodium Phosphate	1957	2.789.117
	Triamcinolone	1957	2.789.118
	Fluprednisolone	1958	2.841.600
	Medrysone	1958	2.864.837
	Prednisolone	1958	2.837.464
	Fluorometholone	1959	2.867.637
	Methylprednisolone	1959	2.897.218
	Prednisone	1959	2.897.216
	Chloroprednisone	1960	1.079.042
	Corticosterone	1960	2.951.851
	Fluprednidene Acetate	1960	3.065.239
	Enoxolone	1960	833.184
	Paramethasone	1960	--
	Fluocinolone Acetonide	1961	3.126.375
	Diflorasone	1961	881.334
	Prednisolone 25-Diethylamino-Acetate	1961	862.370
	Dexamethasone	1961	3.007.923
	Desonide	1961	2.990.401
	Triamcinolone Acetonide	1961	2.990.401
	Flumethasone	1962	3.499.016
	Cloprednol	1962	3.232.965
	Flurandrenolide	1962	3.126.375
	Flucortolone	1962	3.232.839
	Meprednisone	1962	901.092
	Desoximetasone	1962	3.099.654
	Beclomethasone	1962	--
	Betamethasone	1962	--
	Cortivazol	1962	3.067.194
	Prednylidene	1962	1.134.074
	Fluocinonide	1963	916.996
	Mazipredone	1963	150.350
	Flunisolide	1963	933.867
	Prednival	1964	3.152.154
	Diflucortolone	1964	3.426.128
	Flucoronide	1965	3.201.391
	Formocortal	1965	3.314.945
	Fluperolone Acetate	1966	3.234.095
	Deflazacort	1966	3.436.389
	Difluprednate	1968	3.780.177
Fluazacort	1968	3.461.119	
Halometasone	1968	551.399	
Clobetasol	1969	3.721.687	
Clobetasone	1969	3.721.687	
Triamcinolone Hexacetonide	1969	3.457.348	

Tabela 08 (Cont.) - Derivados da Cortisona

<u>Arquitetura</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Descoberta ou Patente (Ano)</u>	<u>Patente #</u>
Corticóides	Triamcinolone Benetonide	1971	3.749.712
	Clocortolone	1971	3.729.495
	Halcinonide	1972	892.857
	Fluocortin Butyl	1973	3.824.260
	Budesonide	1973	3.929.768
	Rimexolone	1973	3.947.478
	Tixocortol	1974	4.014.909
	Halopredone Acetate	1975	4.226.862
	Halobetasol Propionate	1978	4.619.921
	Prednicarbate	1979	4.242.334
	Loteprednol Etabonate	1981	889.563
	Fluticasone Propionate	1981	4.335.121
	Mometasone Furoate	1982	4.472.393
	21-Acetoxyprogesterone	1946	--
	Algestone	1955	--
Amcinonide	1975	--	
Alclometasone	1978	--	

Fonte: Adaptado de dados de The Merck Index 12nd e 13nd, apêndice 01.

4.5.3 Antiinflamatórios Imunossupressores

Além do uso dos AINEs e dos AIEs, foram desenvolvidos outros moduladores do processo inflamatório, ou seja, drogas que inibem a produção de citocinas pelos linfócitos, as células mais envolvidas no processo inflamatório. Essas drogas impedem que as citocinas atuem, fazendo com que o processo avance. Esses imunossupressores clássicos (tabela 09), fármacos que diminuem a resposta imunológica e, conseqüentemente o processo inflamatório, também são usados no tratamento do câncer.

Tabela 09 – Imunossupressores

<u>Grupo</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Descoberta ou Patente (Ano)</u>	<u>Patente #</u>
Imunossupressores	Azatioprina		
	Ciclofosfamida		
	Clorambucil		
	Metotrexato		
	Infliximab	2000	
	Etanercept	2000	

Fonte: Adaptado de dados de The Merck Index 12nd e 13nd – Apêndice 02/ DEF 2005-2006.

Os pacientes com espondilite também já podem se beneficiar de outro gênero de drogas modernas, chamadas anti TNF-Alfa. Recentemente lançadas no mercado, elas abriram uma nova estratégia na maneira de combater a inflamação. Esses produtos inibem a ação de uma proteína chamada TNF, produzida em excesso durante o processo inflamatório. O principal representante dessa trajetória é o produto Embrel® da Amgen⁶, que vendeu mais de US\$ 800 milhões em 2002 e só não avançou mais por falta de capacidade produtiva da empresa, que não conseguiu atender à demanda devido à estratégia adotada de introdução do produto biológico, um anticorpo monoclonal, em um mercado de massa, o que fez, também, a empresa Centocor.

É importante notar que o Remicade®, produto do fármaco infliximab é distribuído pela Johnson & Johnson globalmente e, além de ocupar a 5ª posição entre os principais fármacos de origem biológica em 2002, ou seja, fármacos decorrentes da evolução biotecnológica, teve o segundo melhor desempenho em crescimento de vendas entre os anos de 2001 e 2002, conforme a tabela 10 a seguir.

Tabela 10 - 20 Principais Produtos Farmacêuticos da Biotecnologia

1ª	Procrit	Epoetina alfa	J&J/ Amgen	Anemia	4.269	24
2ª	Intron franchise	Interferon alfa 2b	Shering-Plough	Leucemia e Hepatite	2.736	89
3ª	Epogen	Epoetina alfa	Amgen	Anemia	2.300	7
4ª	Neupogen	Filgrastim	Amgen	Agranulocitose	1.400	2
5ª	Remicade	Infliximab	Centocor	Artrite	1.297	80
6ª	Rituxan	Rituximab	Genetech	Linfoma	1.200	42
7ª	Avonex	Interferon beta 1ª	Biogen	Esclerose múltipla	1.034	3
8ª	Humulin	Insulina recombinante	Lilly	Diabetes	1.004	(5)
9ª	Humalog	Insulina lispro	Lilly	Diabetes	834	33
10ª	Enbrel	Etanercept	Amgen	Atrite	802	5
11ª	Betaseron	Interferon beta	Shering AG	Esclerose múltipla	741	15
12ª	Synagis	Palivizumab	Medimmune	RSV	668	29
13ª	Cerezyme	Imiglucerase	Genzyme	Gaucher Tipo 1	619	9
14ª	Genotropin	Isomatropina rec.	Pharmacia	Deficiência do Crescimento	551	8
15ª	Rebif	Interferon beta	Serono	Esclerose múltipla	549	45
16ª	Neulasta	Pegfilgastrim	Amgen	Agranulocitose	464	--
17ª	Aranesp	Darbepoetin alfa	Amgen	Anemia	416	--
18ª	Gonal-F	Follitropin alfa	Serono	Infertilidade	450	10
19ª	Herceptin	Trastuzumab	Genentech	Câncer de mama	385	11
20ª	ReoPro	Abciximab	Lilly	Doenças cardíacas	384	(11)

Fonte: Adaptado de Kotler e Simon (2004, p. 97)

⁶ Comercializado no Brasil pela Wyeth

4.5.4 Outros Antiinflamatórios

Nessa categoria, estão todos os agentes antiinflamatórios que, a princípio, não apresentam arquitetura molecular semelhante às outras apresentadas nas trajetórias tecnológicas dos AINEs e dos AIEs, tais agentes atuam de diferentes formas no organismo, principalmente aumentando a excreção de ácido úrico precursor de cristais que atuam como agente inflamatório.

Um dos fármacos mais antigos dessa categoria é a colchicina, isolada inicialmente em 1820 por Caventou de fontes naturais. O primeiro fármaco sintético foi descoberto ao acaso pela Merck em 1950, em seu laboratório de simulação do processo renal, projeto pelo qual a Merck esperava desenvolver um fármaco que reduzisse a excreção da penicilina, amplamente utilizada na 2ª Guerra Mundial, mais rapidamente excretada pelo organismo, exigindo várias doses para a obtenção do efeito. (Achilladelis *et. al*, 1999, p. 256)

Para melhorar o desempenho da penicilina, os pesquisadores coordenados por Karl Beyer desenvolveram o fármaco probenicida e a Merck preparou-se para lançar o Benemide[®], produto desse fármaco. No entanto, nesse período, a penicilina já estava escassa no mercado em função da alta demanda provocada pela Guerra e da baixa capacidade de produção das empresas da época. Logo, o alvo de atuação principal do produto perdeu o sentido, porém a Merck, com os seus pesquisadores, foi bastante oportunista ao perceber que o fármaco acelerava e estimulava a excreção de ácido úrico e, assim, mudaram a aplicação farmacológica do produto e, conseqüentemente, reposicionaram-no para um novo mercado através da estratégia comum na indústria farmacêutica, aumentando a diversificação de *portfolios* seguida da redução dos riscos de se depender de apenas uma terapêutica. Um dos melhores exemplos disso é o da aspirina, e o do Viagra[®], desenvolvido inicialmente pela Pfizer para tratar problemas cardiovasculares e, posteriormente, direcionado para o mercado da disfunção erétil.

Outro caso dessa categoria que decorre de uma inovação ao acaso ocorreu em 1957. Realizada pela empresa Burroughs Welcome, em projeto conduzido para o desenvolvimento de um fármaco que pudesse atuar como coadjuvante dos utilizados para a leucemia e engendrado para inibir a enzima xantina oxidase, que degradava outro fármaco utilizado no tratamento da leucemia, obteve como resultado desse objetivo o surgimento do fármaco alopurinol,

comercializado como Zyloric[®], que também perceberam ter ação sobre a excreção do ácido úrico, segunda aplicação que, oportunamente, foi explorada pela Welcome em um segundo mercado, artrite e gota aguda, ampliando seu *portfolio*. Além desses produtos apresentados, existe uma lista com outros fármacos que completam a categoria conforme apresentado na tabela 11, a seguir.

Tabela 11 - Outros Antiinflamatórios

<u>Arquitetura</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Descoberta ou Patente (Ano)</u>	<u>Patente #</u>
Outros	a-Bisabolol	1932	
	Guaizulene	1956	314.487
	S-Adenosylmethionine	1961	
	E-Acetamidocaproic Acid	1964	
	Bendazac	1967	
	Ditazol	1968	3.557.135
	3-Amino-4-hydroxybutyric Acid	1968	
	Amixetrine	1969	
	Emorfazone	1972	72 24.030
	Fepradinol	1972	774.629
	Difenpiramide	1973	2.325.309
	Bucolome		
	Nabumetone		
	Nimesulide		
	Oxaceprol		
	Paranyline		
	Perisoxal		
Proquazone			
Superoxide Dismutase			
Tenidap			
Zileuton			

Fonte: Adaptado de dados de The Merck Index 12nd e 13nd, apêndice 1.

4.6 Síntese do Capítulo

Neste capítulo, foram apresentados os conceitos essenciais sobre o funcionamento dos medicamentos em geral e, mais especificamente, dos antiinflamatórios, classificados através de um sistema analítico arquitetural reestruturado através da fusão do Modelo Arquitetural de Henderson e Clark (1990) e do Modelo da Chave-Fechadura desenvolvido por Emil Fischer em 1859. Isso permitiu a distribuição dos fármacos em diferentes grupos farmacológicos e famílias de produtos, identificadas pela arquitetura formada entre dois componentes básicos,

os fármacos (chaves) e os receptores biológicos (fechaduras) correspondentes, para a obtenção do efeito farmacológico desejado.

O objeto e veículo da pesquisa, os antiinflamatórios, foram apresentados em quatro grupos farmacológicos e 12 famílias principais, descritos na sua forma química para favorecer o entendimento das inovações tecnológicas, relacionadas, nos capítulos posteriores, às empresas inovadoras. Essa relação será quantificada, a fim de permitir uma mensuração da capacidade inovadora das grandes empresas ao longo do tempo.

5 O DESENVOLVIMENTO E CONSOLIDAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA ENTRE 1800 – 2006: *UMA HISTÓRIA DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E DE MARKETING*

5.1 Introdução

O tratamento de doenças através de drogas é tão antigo quanto a história escrita. O uso de “medicamentos”, segundo Korolkovas e Burckhalter (1989), ocorre desde a antigüidade, quando a maioria das drogas era de origem vegetal e mineral, destinadas, principalmente, ao tratamento de doenças infecciosas e alívio da dor. Séculos antes da era cristã, os antigos chineses, maias, egípcios e hindus já empregavam alguns minerais e plantas no tratamento das doenças do homem, baseando-se apenas no conhecimento empírico da relação entre os seus efeitos benéficos e colaterais.

Além disso, sabe-se que os usuários de medicamentos sempre esperam um maior efeito benéfico, ou seja, a cura mais rápida, com mínimo efeito colateral e menor custo. A efetividade com que os produtos desse setor industrial, os medicamentos, têm atendido à demanda tem sido um dos fatores mais importantes, associado ao crescimento da indústria farmacêutica, que tem oferecido diferentes alternativas aos usuários de seus produtos.

Nesse contexto, este capítulo abrange a história da indústria farmacêutica, enfocada no surgimento de novos produtos em decorrência da evolução da ciência e da tecnologia, que parece ter moldado ou provocado alterações significativas na estrutura organizacional do setor. Essa história descreve o que aconteceu na indústria em diferentes níveis e grupos de empresas de modo a identificar os pontos relevantes associados à pergunta da pesquisa e à hipótese que está sendo investigada. O intuito deste trabalho é apresentar o fenômeno ocorrido nessa indústria e iniciar um processo de avaliação das observações específicas da genealogia das empresas apresentadas e analisadas neste e nos capítulos subseqüentes.

5.2 A Abrangência da História

As empresas estudadas nesta pesquisa são aquelas que desenvolveram, patentearam ou comercializaram produtos antiinflamatórios globalmente. Os pesquisadores acadêmicos, cientistas e empresas de espectro local, apesar de terem contribuído significativamente para a formação do setor farmacêutico e de estarem citadas inúmeras vezes nos capítulos que se seguem, não são considerados com profundidade no estudo, principalmente em função do corte e foco da pesquisa. Enfatiza-se o mesmo para a história apresentada sobre as grandes empresas farmacêuticas, entre elas, a Merck, Aventis, J&J, Novartis, Pfizer etc., citadas como líderes do setor por diferentes décadas do século XX, seja pelo faturamento global, número de prescrições, número de inovações, ou uma associação desses fatores que, no entanto, podem não estar apresentados com a profundidade que merecem, mas estão demonstrados na óptica do objetivo desta pesquisa.

Dessa forma, organizamos o capítulo em 5 diferentes seções centrais, além da introdução, abrangência e síntese final. Apresentamos, nas duas próximas seções, a consolidação da indústria farmacêutica moderna iniciada com a introdução dos produtos antiinflamatórios e, na seqüência, descrevemos como as principais empresas consolidaram-se nos diferentes continentes e países de maior relevância, por exemplo, nos países europeus, Estados Unidos e Japão. E demos seqüência à avaliação na quinta seção, resgatando alguns assuntos discutidos nas duas seções anteriores, porém enfocando a discussão sobre os principais fatores e forças, como a evolução científica, que influenciaram essa formação e consolidação da indústria.

Em seguida, afunilamos para o escopo da pesquisa. Apresentamos, na sexta seção, uma discussão associada principalmente à genealogia das empresas criadas em função das inúmeras Fusões e Aquisições (F&A), assunto de grande relevância, pois apresenta, em linhas gerais, a evolução das grandes empresas globais desenvolvedoras de antiinflamatórios ao longo do período pesquisado, assunto novamente discutido nos capítulos que seguem.

5.3 Início e Consolidação da Indústria Farmacêutica Moderna

Diferentemente de outras tecnologias adotadas por distintos setores industriais como, por exemplo, a tecnologia de registro de informação magnética, que foi basicamente desenvolvida em uma única empresa: os laboratórios da IBM em San Jose – Estados Unidos, na década de 1960 (Christensen, 1992, p. 44), o desenvolvimento da tecnologia adotada pelos medicamentos em geral e mais especificamente dos antiinflamatórios não é de uma única empresa, nem mesmo de um único grupo de pesquisadores, houve uma mescla entre a utilização empírica de substâncias já conhecidas pela população e uma forte participação acadêmica, associadas ao interesse empresarial.

No caso dos antiinflamatórios, é sabido que, desde a antigüidade, o ser humano busca encontrar alívio para dor, febre e outros distúrbios associados. Segundo Kotler e Simon (2004, p. 145), existem registros há cerca de 5.000 anos em blocos de argila sumerianos que relatam a utilização de infusões da casca do salgueiro (*Salix alba*) e registros menos antigos demonstrando que tais infusões já eram prescritas desde o século V a. C. por Hipócrates.

Menos antigos são os registros da utilização de preparações da planta conhecida como Dedos de Hermes ou Alma das Juntas (*Colchicum autumnale*), utilizada desde o século VI e que, devido a seu efeito na redução da dor nas articulações provocada, principalmente, pelo reumatismo, despertou, em 1763, o interesse de von Störck, que introduziu o produto no tratamento da gota.

Apenas 60 anos depois, Paracelsus (1493 – 1541) observou que os produtos naturais possuíam um “princípio-ativo”, fato associado ao advento da ciência da Química Moderna, proposta por Antoine Lavoisier (1743 – 1794), e à tecnologia relacionada à extração desses princípios-ativos das plantas. Em 1820, os farmacêuticos franceses Pierre Joseph Pelletier e Joseph Caventou isolaram o alcalóide conhecido como colchicina que, cerca de um século depois, teve sua estrutura química desvendada por Dewar em 1945, confirmada em 1959, quando foi pela primeira vez sintetizada em laboratório por Van Tamelen e colaboradores (Korolkovas; Burckhalter, 1989, p. 183).

Os dois farmacêuticos franceses, Pelletier e Caventou, que isolaram a colchicina, realizaram o mesmo feito na quinina (tabela 11, a seguir) e iniciaram, em 1826, uma das primeiras empresas da Indústria Farmacêutica Moderna. O mesmo caminho foi seguido por Georg Merck que, em 1848, isolou outro alcalóide, a papaverina, e, com os rendimentos, desse

transformou a farmácia da família, iniciada no século XVII, em empresa farmacêutica (E. Merck).

Tabela 12 – Fármacos Isolados de Fontes Naturais (1800 – 1920)

Fármaco	Isolado por	Ano	Sintetizado por	Ano
Morfina	Sertüner	1805	Gates e Tschudi	1956
Emetina	Pelletier e Magendie	1817	Evstigneeva <i>et al.</i>	1950
Colchicina*	Pelletier e Caventou	1820	Van Tamelen <i>et al.</i>	1945
Quinina	Pelletier e Caventou	1820	Woodward e Doering	1944
Salicilina*	H. Leroux	1829		
Atropina	Mein	1831	Ladenburg	1883
Papaverina	Merck	1848	Pictet e Gams	1909
Cocaína	Wöhler	1859	Willstätter e Iglauer	1901
Fisostigmina	Jobst e Hesse	1864	Julian e Píkl	1935
Pilocapina	Gerrard	1875	Preobrashenski <i>et al.</i>	1933
Escopolamina	Ladenburg	1881	Fodor <i>et al.</i>	1956
Efedrina	Nagai	1885	Schmidt	1908
Tubocurarina	Boehn	1895	Veronin <i>et al.</i>	1958
Epinefrina	Takamine	1901	Stolz	1903
Ergotamina	Stoll	1918	Hofmann <i>et al.</i>	1961

* Terapia e Antiinflamatório

Fonte: adaptado de Korolkovas e Burckhalter (1989, p. 47) e Martindale (1989, 2000).

Até a primeira metade do século XIX, houve pouco envolvimento da indústria no desenvolvimento de novos fármacos, mesmo porque a indústria farmacêutica era incipiente, fato que teve como marco o desenvolvimento da Química Moderna e da tecnologia de isolamento de alcalóides entre 1803 e 1820, o que se somou a outros métodos cada vez mais racionais de seleção de fármacos e de fabricação de medicamentos, vide tabela 12, e à necessidade social relacionada à degradação da saúde pública provocada, principalmente, pela consolidação da Revolução Industrial.

A Revolução atraiu um imenso contingente da população rural para as principais cidades da Europa e dos Estados Unidos, onde se concentrava maior número de indústrias e oportunidades de empregos. Esses locais, no entanto, não estavam preparadas com infraestrutura sanitária básica para aquele aumento repentino de contingente populacional, nem para o aumento do acúmulo de rejeitos da principal fonte de energia da época, o carvão, largamente utilizado nos transportes, indústrias, iluminação etc., fatos que, somados, provocaram imensos surtos de doenças (disenteria, difteria, febre tifóide, malária, gripe, tuberculose, entre outras), má-nutrição e morte no Norte da Europa e nos Estados Unidos.

A indústria farmacêutica moderna consolida-se a partir de 1880, literalmente a partir das cinzas (carvão), pois após ter sido iniciada e desenvolvida na França, no início do século XIX,

com o surgimento da Química Moderna com Lavoisier e das descobertas de Louis Pasteur (1822 – 1895), dá seus primeiros e mais fortes passos na Alemanha, país que desenvolveu em seu ambiente acadêmico a Química Orgânica. Através da união dessa ciência de domínio acadêmico com o oportunismo das empresas químicas de pigmentos dos derivados do carvão, tais como Hoechst, BASF, Agfa e Bayer, é iniciada uma escalada no desenvolvimento de novos fármacos, conforme apresentado na tabela 13, inicialmente buscando-se oportunidades nos excedentes da utilização do carvão, principalmente no coal tar.

Tabela 13 – Desenvolvimento de Novos Fármacos por Nacionalidade (1800 – 1900)

Período	Até 1800	1801 - 1820	1821 - 1840	1841 - 1860	1861 - 1880	1881 - 1890	1891 - 1900	Total		
Alemanha	Academia	2	3	2	1	8	2	18	38	28%
	Empresa			1	1	9	9	20		
França	Academia	1	9	2	1	4		18	18	13%
	Empresa							0		
Inglaterra	Academia	3		2	3	5		13	14	10%
	Empresa						1	1		
Suíça	Academia	2				1		4	6	4%
	Empresa						2	2		
Estados Unidos	Academia				2			2	3	2%
	Empresa						1	1		
Total		6	11	7	9	9	22	15	79	

Fonte: adaptado de Achilladelis *et al.* (1999, p. 36).

Na década de 1860, segundo Achilladelis *et al.* (1999, p. 38), estabelece-se a indústria química de pigmentos na Alemanha, que, em um primeiro momento, se limita a comercializar pigmentos de fontes naturais. No entanto, na década seguinte, essa indústria consolida-se a partir do desenvolvimento de processos de síntese orgânica, evento marcado no ano de 1875, quando foi desenvolvido o primeiro processo de síntese química do pigmento alizarina, processo introduzido simultaneamente por três diferentes pesquisadores, Carl Lieberman da BASF, Carl Graebbe da Faculdade Politécnica de Berlim e por Perkin na Inglaterra.

Uma década depois, adotando os mesmos conceitos da química orgânica, o cientista Adolf Bayer da Universidade de Munique desenvolveu o processo de síntese do mais importante corante da época, o índigo. Essa inovação tecnológica permitiu a rápida substituição do índigo natural pelo sintético, favorecido pela produção em maior escala.

Nessa mesma linha, encaminhou-se a Hoechst e a BASF, que, anos depois, também desenvolveram, em seus laboratórios, processos de sínteses químicas de pigmentos a partir

das substâncias do coal tar. A escalada tecnológica promovida na Alemanha pela intrínseca relação entre os membros da academia, professores, cientistas, estudantes e os laboratórios de pesquisa das indústrias químicas de pigmentos gerou o estabelecimento de uma forte competência para o desenvolvimento e inovação de novos produtos químicos orgânicos, fato somado à competência de *marketing* e distribuição global dessas empresas, que já realizavam vendas e distribuição de pigmentos mundialmente. Isso deixou as empresas francesas e britânicas defasadas na evolução.

A cooperação público-privada e a internalização da competência técnica para a síntese de compostos orgânicos pela indústria química de pigmentos alemã formaram o marco inicial para o surgimento dos primeiros laboratórios de P&D das grandes empresas farmacêuticas. Essa tendência foi, inicialmente, liderada pela Hoechst e Bayer, sendo a Hoechst a primeira empresa a desenvolver o processo de síntese química do composto orgânico farmacêutico, a quinina, substância mais efetiva na redução da febre decorrente da malária e também utilizada, porém com menos efeito, nos sintomas leves decorrentes do processo inflamatório e outras causas, ou seja, como analgésico e antipirético leve (Martindale, 1989, p. 520) que, até então, era obtido através da extração de fontes naturais.

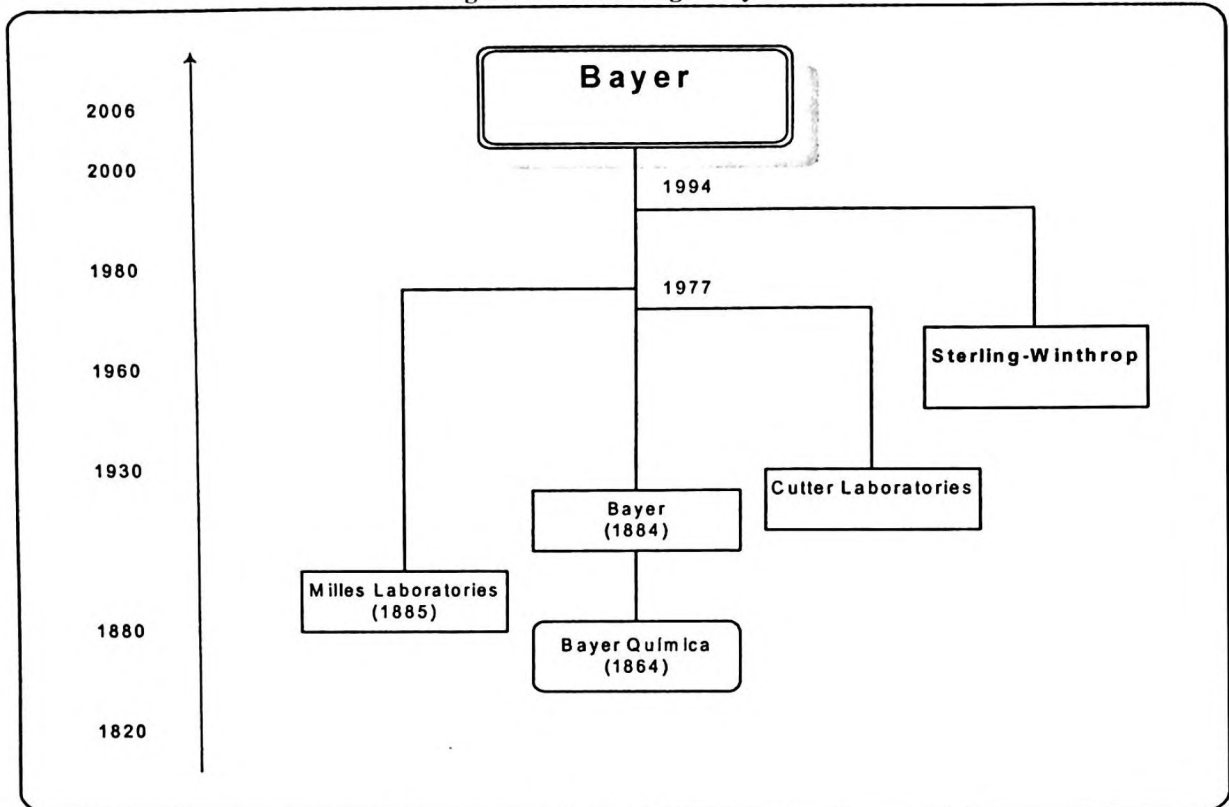
A Hoechst lançou, em 1884, um novo produto antipirético, o Antipyrin[®], à base de fenazona, que possuía atributos melhores que os da quinina, principalmente em relação ao gosto, pois era menos amargo. Esse novo fármaco, inicialmente desenvolvido pelos pesquisadores Knorr e Filehne, na Universidade de Erlangen, teve seus direitos de patente transferidos para Hoechst, que, ao final de uma década, comercializava em média 14 toneladas anuais do produto em todo o mundo. O sucesso comercial incentivou a parceria entre os dois pesquisadores e a Hoechst, resultando, em 1896, no lançamento de um segundo produto antipirético, o Pyramidon[®], à base do fármaco aminopirina, com atributos melhores que os dos produtos anteriores; nesse caso, o produto era três vezes mais potente (Achilladelis et. al., 1999 – p. 39).

No mesmo período, em 1886, um novo produto foi lançado, porém por uma pequena empresa que, aproveitando a descoberta acidental do fármaco antipirético acetanilida, feito por Cahn e Hepp, lança o produto Antifebrina[®]. O sucesso comercial da pequena empresa, Kalle & Company, chamou a atenção, na época, da então gigante química Hoechst, que, rapidamente, se movimentou para comprar a empresa, fato consumado em 1908, possivelmente um dos

primeiros processos de F&As entre as empresas farmacêuticas da classe terapêutica estudadas nesta pesquisa.

A Bayer, criada inicialmente como uma empresa química de pigmentos, apesar de ter iniciado sua entrada no setor farmacêutico, em 1888 (vide linhagem empresarial na figura 12, a seguir), através da comercialização de um produto antipirético também utilizado para aliviar dores decorrentes dos processos inflamatórios, a Fenacetina[®], à base do fármaco acetofenitidina, desenvolvido por Carl Duisberg, teve seu maior avanço a partir da comercialização de um dos mais antigos produtos antiinflamatórios, ainda hoje comercializado mundialmente, a Aspirina[®], de nome químico ácido acetilsalicílico. O produto completa, em 2006, 107 anos e ainda é o medicamento mais conhecido e um dos mais vendidos em todo o mundo; com faturamento estimado em US\$ 625 milhões em todo o mundo, segundo a Isto é (2004).

Figura 12 - Genealogia Bayer



Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

A evolução tecnológica desse produto antiinflamatório retrata o desenvolvimento e a manutenção de uma marca que persiste por mais de um século, numa trajetória que ilustra e exemplifica a evolução tecnológica e comercial das principais empresas do setor farmacêutico. Sua história inicia-se com as virtudes do salgueiro, obviamente uma etapa que antecede o uso da Aspirina[®]. A árvore do salgueiro, há séculos, era louvada por William Shakespeare, um dos maiores poetas e dramaturgos da humanidade, com uma de suas canções, a canção do salgueiro cantada por Desdêmona, em Otelo.

Cantai salgueiro, salgueiro, salgueiro!

O amargo pranto que dos olhos lhe corria

As próprias pedras amolecia.

Segue daí a evolução do desenvolvimento desse fármaco que, conforme citado, teve seu início registrado no século V *a. C.* por Hipócrates, filósofo e médico grego, considerado o pai da medicina moderna, que prescrevia preparações com cascas e folhas da planta para o tratamento de febres e alívio das dores do parto.

A descoberta do ácido acetilsalicílico, cuja estrutura molecular está ilustrada na figura 13, estrutura (3), a seguir, tecnologicamente, teve início com o isolamento do alcalóide salicilina [figura 13, estrutura (1)] extraído do salgueiro branco, espécie dos gêneros *Salix* e *Populus*. Tal substância foi isolada pela primeira vez em 1829 pelo farmacêutico francês H. Leroux, que buscava explicação para as propriedades anti-reumáticas das infusões da planta.

Figura 13 - Estrutura Molecular – Derivados da Salicilina

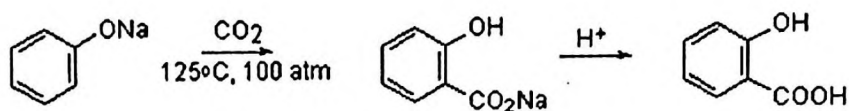


Fonte: Adaptado de Korolkovas e França (2005).

A tentativa de síntese em laboratório da salicilina levou o químico italiano Raffaele Piria, em 1838, a descobrir a reação de transformação por hidrólise e oxidação da salicilina em ácido salicílico [figura 13, estrutura (2)]. Esse foi um dos primeiros passos na seqüência de inovações possibilitadas pela utilização da Química Orgânica, que permitia a descoberta e síntese de novos fármacos a partir do conhecimento empírico das propriedades curativas de plantas e outras fontes naturais utilizadas pela população. A partir dessa descoberta, os célebres químicos alemães Kolbe e Lautemann, em 1860, desenvolveram um processo de síntese química para o ácido salicílico através da reação entre o fenóxido de sódio e o dióxido de carbono, reação representada na figura 14.

A produção industrial em larga escala de salicilatos sintéticos para terapia antiinflamatória, analgésica e antipirética, no entanto, só começou em 1874, em Dresden, na Alemanha e, independentemente das irritações estomacais causadas pela ingestão do ácido salicílico e de seu gosto amargo, teve uma grande aceitação pela medicina como medicamento eficaz para o tratamento de febres reumáticas agudas, artrites crônicas e gota, fato que levou a *U.S. Salicylic Acid Company*, empresa americana, a obter de Kolbe o licenciamento para produção desse ácido nos Estados Unidos, surgindo nesse momento um dos primeiros licenciamentos entre dois países.

Figura 14 - Representação da Síntese de Kolbe



Síntese de Kolbe

Fonte: Adaptado de Korolkovas e Burckhalter (1989).

Anos depois, em 1897, nos laboratórios da Bayer, com as pesquisas do químico Felix Hoffman, foi desenvolvido o ácido acetilsalicílico, projeto iniciado pela obstinação de um cientista atraído pela busca de uma solução para o sofrimento diário de seu pai, que sofria de reumatismo crônico combatido com ácido salicílico, substância que lhe causava sérios transtornos estomacais e um desagradável gosto na boca.

A busca pela redução desses efeitos colaterais e do gosto ruim gerados pelo produto existente, levou o cientista da Bayer a alterar a molécula do ácido salicílico através do desenvolvimento de um novo produto com melhores atributos. Com essa premissa, ele desenvolveu uma nova molécula a partir de uma “plataforma” molecular ou grupo farmacológico existente, a salicilina (Korolkovas; Burckhalter, 1989).

Hoffman, atendendo aos apelos do pai, preparou o ácido acetilsalicílico, mais conhecido atualmente como Aspirina[®], ilustrada na figura 15, produto testado farmacologicamente por Eichengrun em 1899 e patenteado no mesmo ano pela Bayer com o nome derivado das letras “A” de acetil e “*spirina*” de “spiric acid”.

Figura 15 - Aspirina® mais de um Século de História



A Aspirina®, segundo Kotler e Simon (2004, p. 145), foi lançada como o primeiro produto realmente sintético destinado ao mercado de massa. O empenho de *marketing* foi tão grande na época que, para o seu lançamento em 1899, a Bayer enviou informações sobre o produto para 30.000 médicos em todo o mundo, atitude que tornou a Aspirina®, em 1914, uma das maiores marcas da indústria farmacêutica. O sucesso foi tal que, mesmo após o embargo sofrido pela Alemanha com a Primeira Guerra Mundial, as vendas do produto continuaram a crescer.

Segundo Achilladelis *et. al.* (1999, p. 43) e Chandler (2005, p. 178), a Hoechst e a Bayer criaram na Alemanha, com sucesso, a Indústria Farmacêutica Moderna. Essas duas empresas consolidaram a indústria que já havia sido criada inicialmente na França e só conseguiram esse feito porque, em contraste com outros setores industriais baseados na ciência e na tecnologia, elas, juntamente com o Estado alemão, criaram um ambiente de integração, cooperação, institucionalização e comercialização da ciência representada pela química orgânica, medicina e outras ciências associadas à farmacologia, através da geração de um amarrado de interesses públicos e privados, representados pelas empresas químicas e pelas universidades e centros de pesquisas médicas.

5.4 A Emergência das Outras Empresas Farmacêuticas Globais de Antiinflamatórios

Ainda na Alemanha, as empresas genuinamente farmacêuticas, Knoll, Merck e Schering AG, ou seja, aquelas que não surgiram a partir de indústrias químicas de pigmentos, foram mais lentas no estabelecimento de seus centros de P&D e no lançamento de novos fármacos. Nas décadas de 1920 e 1930, essas empresas ainda utilizavam produtos de tecnologia primária, apoiada na extração de alcalóides de fontes vegetais.

As empresas suíças, no entanto, principalmente aquelas estabelecidas no lado suíço-alemão, Sandoz, Ciba e Geigy (figura 16), beneficiaram-se do compartilhamento cultural e educacional propiciado pela língua comum e consolidaram-se como grandes empresas na época, apesar de ocuparem apenas a quarta posição em relação ao desenvolvimento de novos fármacos. Conforme apresentado na tabela 14, passaram a ocupar, até a Primeira Grande Guerra Mundial, a segunda colocação em faturamento e penetração global, perdendo apenas para as grandes empresas alemãs, posição que foi superada pelas suíças durante a referida guerra, principalmente em função do embargo mundial aos produtos alemães.

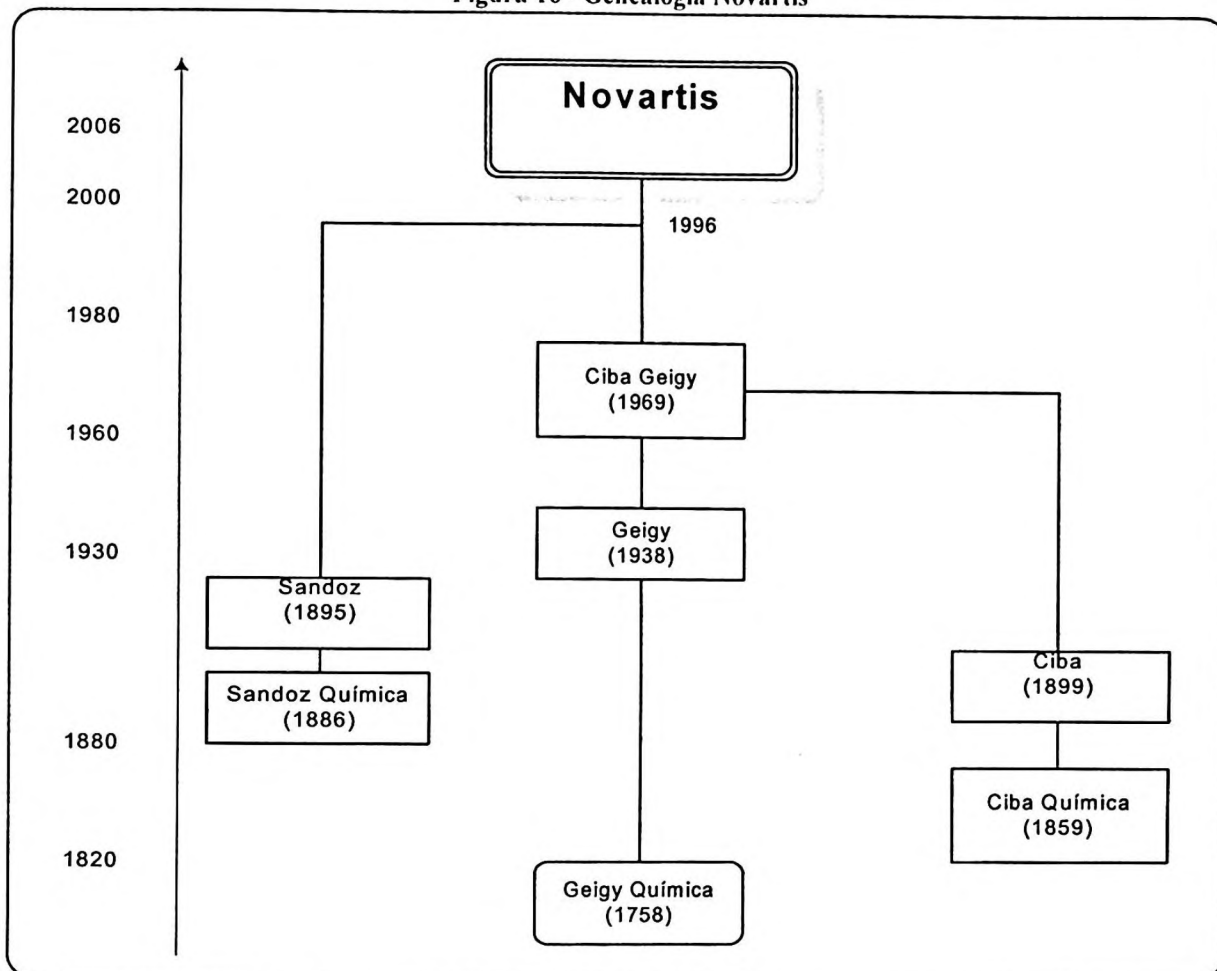
Tabela 14 - Desenvolvimento de Novos Fármacos por Nacionalidade (1901 – 1930)

Período		1901 - 1910	1911 - 1920	1921 - 1930	Total		
Alemanha	Academia	2	0	0	2	27	20%
	Empresa	5	11	9	25		
Estados Unidos	Academia		3	1	4	18	13%
	Empresa	1	2	11	14		
França	Academia	1		1	2	5	4%
	Empresa	1	1	1	3		
Suíça	Academia				0	4	3%
	Empresa		2	2	4		
Inglaterra	Academia		2		2	4	3%
	Empresa	1		1	2		
Total		11	21	26	58		

Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999, p. 36).

A Primeira Guerra Mundial favoreceu, também, as empresas globais estabelecidas nos Estados Unidos, entre elas a Parke Davis, Eli Lilly, SmithKline, Merck, John Wyeth, Upjohn pertencentes à linhagem apresentada na figura 16, Sharp & Dohme, Mulford e outras. Essas empresas, segundo Chandler (2005, p. 177), viram-se encurraladas pela ausência de matérias-primas e produtos em função do embargo alemão, situação que, além de outras forças, as motivou a estabelecerem seus laboratórios de P&D e iniciarem o processo de geração de competência técnica para a melhoria dos produtos existentes, grande parte baseada, ainda, em alcalóides vegetais e para o desenvolvimento de novos produtos.

Figura 16 - Genealogia Novartis



Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

Até o período entre as grandes guerras, a indústria farmacêutica americana teve pouca expressão em relação às inovações tecnológicas. A maioria das empresas surgiu de farmácias de manipulação e distribuidoras de produtos farmacêuticos importados da Europa, que sofreram intensa movimentação através de F&As que resultaram na formação de empresas farmacêuticas que persistem até hoje, como o que ocorreu com a farmácia e distribuidora dos farmacêuticos inglês e suíço, John Farr e Abraham Kunzi, respectivamente, que se uniram, em 1836, para formação da empresa Powers & Weightman e que se associaram anos depois, em 1927, à Merck Co., exemplo seguido, também, por John K. Smith e John Gilbert, que estabeleceram uma farmácia em 1835 e fundiram-se 56 anos depois, em 1891, à empresa French & Richard Co., resultando na Smith Kline & French.

Segundo Achilladelis *et al.* (1999 – p. 49), houve o surgimento de outras empresas, também criadas quase da mesma forma, principalmente por farmacêuticos, médicos e comerciantes de medicamentos, entre elas a Parke-Davis, surgida em Detroit, em 1866, a Eli Lilly

(Indianápolis, 1876), Upjohn (Michigan, 1885), Abbott (Chicago, 1888) e a Searle (Chicago, 1888) e Mulford (Chicago, 1891). Essas empresas, apesar de não terem se beneficiado do surgimento da Química Orgânica em seu país, beneficiaram-se, por outro lado, das necessidades sociais preeminentes, doenças endêmicas, guerras e da capacidade de fabricação de produtos padronizados em larga escala, propiciada primeiro pelo desenvolvimento da máquina compressor, patenteada por Oberlin Smith e Abraham Morris e licenciada por Harry K. Mulford, fundador da empresa Mulford & Co., evento que permitiu a Mulford & Co. transformar-se, em um período de três anos, na maior produtora de comprimidos dos Estados Unidos.

A empresa, vislumbrando as oportunidades geradas pela crise decorrente da difteria que assolava a população americana, contratou vários pesquisadores renomados⁷ da Universidade da Filadélfia, alguns deles preparados nas principais universidades e centros de pesquisa alemães, além de estreitar acordos entre a empresa e a Universidade da Pensilvânia, a fim de transformar a empresa, que era apenas fabricante e distribuidora de medicamentos, em uma empresa com capacidade tecnológica para também desenvolver novos fármacos. O sucesso da Mulford & Co., propiciou, posteriormente, a fusão da empresa com a Sharp & Dohme em 1925 e com a Merck em 1952.

Na mesma linha adotada pela Mulford & Co., a empresa Eli Lilly, fundada pelo coronel Eli Lilly em 1876 em Indiana e conduzida por seu filho, J. K. Lilly, a partir de 1882, fundou seu primeiro laboratório de P&D também com capital proveniente da inovação tecnológica do processo produtivo, ou seja, através do desenvolvimento e comercialização de cápsulas vazias. As cápsulas vazias eram utilizadas como embalagem primária e possibilitavam às empresas farmacêuticas o enchimento, em grande escala, de doses padronizadas de fármacos. Esse desenvolvimento tecnológico do processo de fabricação foi comercializado para os seus concorrentes e permitiu a Eli Lilly o acúmulo de fundos suficientes para investir em P&D, contribuindo para que, em 1923, a empresa desenvolvesse um processo de fabricação da insulina animal, tornando a Eli Lilly a maior produtora de insulina mundial.

Além dos avanços tecnológicos associados aos processos de fabricação, a indústria farmacêutica americana foi alavancada principalmente pela evolução das leis que regeram o setor no seu começo. Essas leis forçaram as empresas farmacêuticas a modernizarem-se, a fim

⁷ Profs. McFarland; Leonard Pearson e John Adams (Achilladelis et. al., 1999, p. 51).

de evitar desastres como o ocorrido em 1901, provocado pela distribuição, em Nova Jersey, de vacinas contaminadas com bactérias do tétano, evento que resultou, em 1902, na aprovação, nos Estados Unidos, do ato de lei conhecido como *Licensing Act*, que obrigava todos os fabricantes de vacinas, soros e toxinas injetáveis a licenciarem-se na Secretaria da Saúde. Outro ato foi a criação, em 1906, do *Pure Food and Drug Act*, que regulava as embalagens de medicamentos e alimentos, a fim de evitar o anúncio de atributos falsos aos produtos.

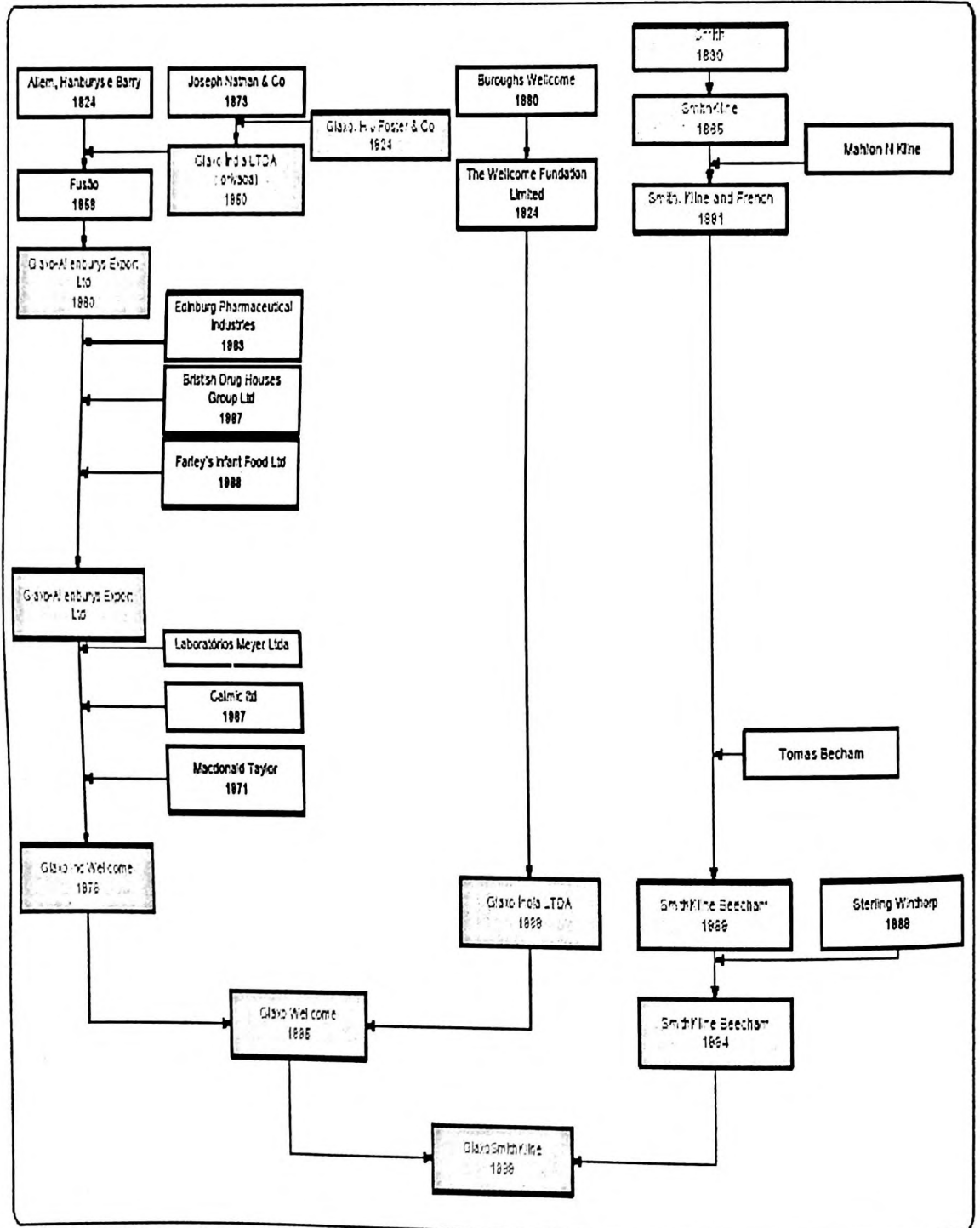
Surgiram, ainda, outras leis na mesma linha. A mais importante delas para o início e consolidação da indústria americana, diferente das apresentadas, foi a lei nomeada *Enemy Act*, aprovada em 1917, que promoveu e consolidou o avanço econômico e tecnológico das empresas farmacêuticas, pois permitiu às estabelecidas nos Estados Unidos a livre replicação e fabricação de produtos farmacêuticos alemães, ou seja, permitiu a quebra da patente de todos produtos sob patente alemã. Essa oportunidade forçou a maioria das empresas, por não possuírem capacidade tecnológica internalizada, a associarem-se aos centros de pesquisa das universidades e hospitais públicos americanos para a realização de replicações e inovações tecnológicas, como foi o caso da Parke-Davis e também da Mulford.

Voltando à Europa, é possível observar, na história da indústria farmacêutica moderna, que as empresas inglesas, apesar de não terem, em seu início, lançado produtos de maior relevância no mercado de antiinflamatórios, o fizeram posteriormente de forma indireta, em função dos processos de F&A, como foi o caso da inglesa Glaxo, que patenteou, em 1969, o produto Eumovate[®], um antiinflamatório do grupo corticosteróide de uso tópico, à base de clobetasona, atualmente comercializado no Brasil sob o mesmo nome, porém licenciado pela empresa Farmoquímica S/A. (DEF 2005/ 06 – p. 102).

A Glaxo, mais conhecida atualmente como GSK, GlaxoSmithKline, apresenta uma genealogia (figura 17) interessante, que envolve outra importante empresa inglesa, a Burroughs Wellcome, formando uma história contínua, melhor discutida nos capítulos posteriores deste trabalho, nos quais serão apresentadas as genealogias de outras empresas globais patenteadoras de antiinflamatórios, entre elas a Boots, empresa inovadora que iniciou, através do fármaco ibuprofeno, uma importante família de antiinflamatórios, a do ácido arilpropiónico; e a Imperial Chemical Industries (ICI), que patenteou o fármaco ácido

fencílico, antiinflamatório e analgésico, abandonado pelas pesquisas devido à alta hepatotoxicidade, ou seja, por causar fortes efeitos colaterais no fígado.

Figura 17 - Genealogia GSK



Fonte: Santos e Nismachin (2002)

Voltando ao início da indústria farmacêutica inglesa, percebe-se que a contribuição para o desenvolvimento de novos fármacos apoiados nas tecnologias primárias de extração de alcalóides, realizada pelos membros das instituições públicas inglesas, principalmente dos profissionais dos hospitais-escola e universidades, não foi menos importante na Inglaterra que na Alemanha e na França. No entanto, conforme apresentado por Achilladelis et. al. (1999 – p. 45), a maioria dos fabricantes de medicamentos ingleses estabelecidos desde o século XVII estava muito focada, no começo do século XIX, início do processo de modernização da indústria farmacêutica, nos lucros obtidos dos produtos farmacêuticos à base de alcalóides extraídos de grandes fontes de plantas medicinais provenientes das colônias inglesas e não percebeu as novas oportunidades tecnológicas oferecidas com o advento da Química Orgânica e a emergência de várias outras ciências da vida, entre elas a farmacologia, biologia, microbiologia, fisiologia etc., com poucas exceções, como a Burroughs Wellcome.

O fenômeno foi, também, observado por Adams e Mueller (1986, p. 102), que relataram, através do estudo da indústria siderúrgica americana que ela perdeu, ao longo da década de 1950, grande parte do mercado americano de aço para as siderúrgicas coreanas e japonesas por não ter percebido o advento de uma nova tecnologia. Esse fato, associado ao fenômeno apresentado por Christensen (1992), reflete e avalia o porquê do fracasso das empresas estabelecidas diante do surgimento de novas tecnologias.

Na mesma linha, a indústria farmacêutica francesa, apesar de ter sido beneficiada com a ciência da Química Moderna iniciada no país, ficou restrita, em seu início, às poucas empresas que apenas se destacaram posteriormente, entre elas a Roussel e a Poulenc. A última foi uma das primeiras empresas farmacêuticas francesas que, como aconteceu na Alemanha, foi fundada como uma indústria química, em 1858, fabricante de insumos para o mercado fotográfico e, posteriormente, transformada em indústria farmacêutica, chegando também a patentear alguns produtos para o mercado antiinflamatório, sendo o de maior expressão, o Profenid[®], patenteado em 1968 como o fármaco ketoprofeno, com vendas, em 2005, de R\$ 21,8 milhões no mercado brasileiro realizadas pela Aventis, resultado das inúmeras F&As.

No oriente, principalmente no Japão, país que gerou empresas ainda hoje em operação no mercado global, a indústria farmacêutica iniciou-se mais timidamente e cresceu após acordos e licenciamentos entre empresas americanas e européias para comercialização dos produtos importados no país como, por exemplo, entre a Parke Davis e a Sankyo, realizado em 1898

(Chandler, 2005, p. 237). Esse crescimento, também, foi propiciado pelos ajustes na legislação que promoveram, após quase um século, a entrada de empresas farmacêuticas estrangeiras e a conseqüente difusão da tecnologia para desenvolvimento de novos fármacos pelas empresas japonesas.

Sobre o Japão, apresentamos, com mais destaque, o surgimento de três empresas principais, as sementes da indústria farmacêutica japonesa: a Takeda, mais antiga das três, fundada em 1781, e as outras duas de destaque, a Shinogi de 1871 e a Sankio iniciada em 1895 e que ainda fabrica e distribui produtos farmacêuticos globalmente, inclusive no Brasil, onde a Sankio comercializa, entre 15 produtos catalogados, o antiinflamatório Agilisin[®], spray de uso tópico à base de indometacina (DEF 2005/ 2006, p. 177).

5.5 A Dinâmica da Inovação na Indústria Farmacêutica

No contexto associado à consolidação da indústria farmacêutica, é possível observar, através de uma avaliação mais profunda da história relacionada à organização e evolução da indústria farmacêutica, que diferentes forças de aspectos tecnológicos, econômicos e sociais conduziram as principais inovações do setor industrial estudado. Essas forças envolveram, além dos avanços tecnológicos e científicos, necessidades de matérias-primas, atendimento às novas demandas, como necessidades sociais, competição, evolução da legislação (Inovações Regulatórias), aumento da capacidade de especialização científica e tecnológica e consolidação do *marketing*, discutidas nos capítulos a seguir e distribuídas na avaliação das diferentes gerações evolutivas apresentadas por Achilladellis e Antonakis (2001), resumidas na tabela 15, a seguir.

Tabela 15 - Gerações Evolutivas e as Principais Conseqüências (1820 – 1993)

<u>Geração</u>	<u>Principais Avanços Científicos</u>	<u>Algumas Conseqüências Práticas</u>	<u>Inovações/ Ano* (Taxa Anual)</u>
1820 – 1880	Revolução Química – Antoine Lavoisier (França); Métodos Experimentais.	Isolar e Purificar Ativos de Plantas: Salicilina, Morfina, Quinina, Curare, Beladona; Surgimento da Indústria Farmacêutica.	50 (0,8)
1880 – 1930	“Domínio” da Química Orgânica; “Domínio” da Farmacologia, Fisiologia e Bacteriologia; Invenção da Máquina Compressora.	Economia de Escala; Produção em Massa; Leis Patentes na Alemanha; Consolidação da Indústria.	145 (2,9)
1930 – 1960	Métodos Espectroscópicos: IR UV Ressonância Nuclear Magnética Cromatografia Cristalografia por Raio X	Determinação da Estrutura Química de Fármacos em Pequenas Amostras; Métodos de “Screening”; Avaliação das propriedades terapêuticas dos fármacos.	535 (17,8)
1960 – 1980	Entendimento de Mecanismos Biológicos e Fisiológicos em Nível Celular	Elucidação dos neurotransmissores e mediadores químicos (SNC & SNA); “me too”.	672 (33,6)
1980 – 1993	Biotecnologia Imagem Computadorizada Domínio do Micro Ambiente	Elucidar Sítios Ativos de Enzimas; Desenvolvimento de Fármacos mais Específicos.	350 (26,9)

* Número de novos fármacos registrados por ano

Fonte: Adaptado de Achilladellis e Antonakis (2001).

As mudanças estruturais descritas na indústria farmacêutica, causadas pela evolução de técnicas de desenvolvimento de fármacos, bem como o próprio desenvolvimento e introdução de cada geração de fármaco e produtos, apresentadas na tabela 16, oferecem evidências da primeira peculiaridade do setor, relacionada à concentração da inovação em poucas grandes empresas, que mantiveram elevados níveis de crescimento e altos investimentos em P&D, mostrando, ainda, que as inovações na indústria farmacêutica se concentraram nos países mais desenvolvidos, entre eles, os EUA, Alemanha, Inglaterra, França e Suíça, que foram beneficiados pela influência ambiental das diferentes forças e fatores externos.

Tabela 16 - Cinco Gerações de Inovação e os Países de Concentração

Geração	Tratamento	1ª Inovação Radical	Nome Comercial	Ano	Empresa	País
1802 –	Hipnoanalgésico	Morfina	--	1806	--	Alemanha
1880	Malária	Quinina	--	1820	--	França
	Anestésico	Éter	--	1842	--	EUA
1880 –	Analgésicos/	Fenazona	Antipyrin [®]	1884	Hoechst	Alemanha
1930	Antipiréticos	Acetanilida	Antifebrin [®]	1886	Kalle	Alemanha
	Hipnóticos	Sulfometano	Sulfonal [®]	1888	Bayer	Alemanha
		Barbital	Veronal [®]	1903	Bayer	Alemanha
	Vacina	Vacina Antrax	--	1881	--	França
		Soro Difteria	--	1890	Hoechst	Alemanha
	Anestésico Local	Cocaína	--	1860	--	Alemanha/ Áustria
		Ortocaína	Orthoform [®]	1896	Hoechst	Alemanha
	Antiprotozoário	Arsfenamina	Salvarsan [®]	1911	Hoechst	Alemanha
1930 –	Vitaminas	Ergosterol	Pro-Vitamina D [®]	1927	--	Alemanha
1960		Retinol	Vitamina A [®]	1931	Roche	Suíça
		Ácido Ascórbico	Vitamina C [®]	1934	Roche	Suíça
	Hormônio Sexual	Estrona	--	1931	Parke-Davis/ Schering	EUA/ Alemanha/ Holanda/ Suíça
		Testosterona	--	1935	Parke-Davis/ Schering/ Organon	Alemanha
	Sulfonamidas	Sulfonamidacrisoidina	Prontosil [®]	1935	Bayer	Alemanha
	Antihistamínico	Fenbenzamina	Antegran [®]	1942	Rhone	França
	Antibiótico	Penicilina	Penalen [®]	1943	Merck/ Pfizer	EUA
	Corticosteróide	Cortisona	Cortone [®]	1948	Merck/ Pfizer	EUA

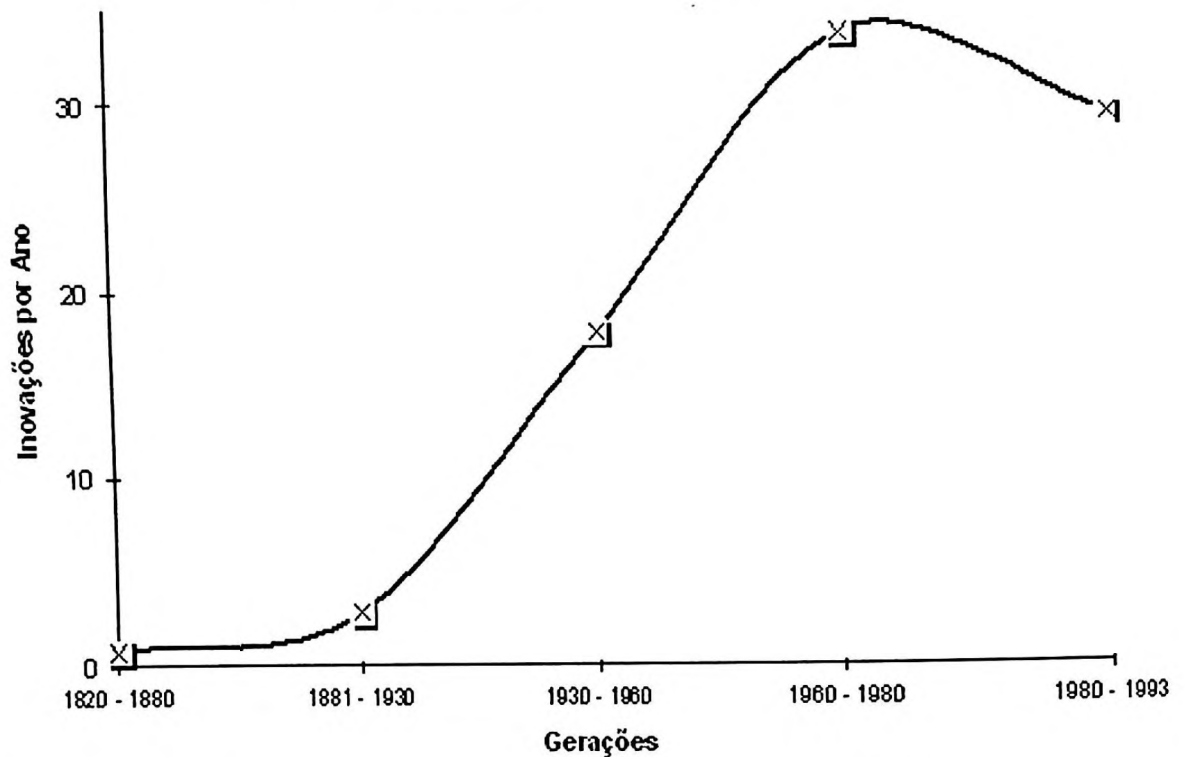
Tabela 16 (Cont.) - Cinco Gerações de Inovação e os Países de Concentração

Geração	Tratamento	1ª Inovação Radical	Nome Comercial	Ano	Empresa	País	
1960 – 1980	Antihipertensivo/ Diuréticos	Clortiazida	Diuril [®]	1958	Merck/ Pfizer	EUA	
	Antihipertensivo/ B-Bloqueadores	Propranolol	Inderal [®]	1964	ICI	Inglaterra	
	Sistema Nervoso Central	Clorpromazina	Largactil [®]	1952	Rhone	França	
	Tranqüilizantes	Haloperidol	Haldol [®]	1958	Janssen	BE	
	Antidepressivos	Imipramina	Tofranil [®]	1959	Ciba	Suíça	
	Ansiolíticos	Clordiazepóxido	Librium [®]	1960	Roche	Suíça	
	Antibióticos	Peneticilin	Cefalotina	Broxil [®]	1959	Beecham	Inglaterra
				Keflin [®]	1964	Lilly	EUA
				Ceporin [®]	1964	Glaxo	Inglaterra
		Antiinflamatório	Fenil butazona	Butazolodin [®]	1952	Ciba	Suíça
				Brufen [®]	1964	Boots	Inglaterra
				Indocid [®]	1964	Merck	EUA
	Anticonoceptionais	Mestranol/ Norethynodrel	Enovid [®]	1961	Searle	EUA	
	1980 – 1993	Antihipertensivo	Nifedipina	Adalat [®]	1974	Bayer	Alemanha
Antihipertensivo		Captopril	Capoten [®]	1977	Squibb	EUA	
Colesterol		Lovastatina	Mevacor [®]	1987	Merck	EUA	
Analgésico		Metisergida	Sansert [®]	1962	Sandoz	Suíça	
Anti-Parkinson		Carbidopa	Sinemet [®]	1967	Merck	EUA	
			Parlodel [®]	1978	Sandoz	Suíça	
Anti-Náusea		Domperidona	Motilium [®]	1979	Janssen	BE	
Úlcera Gástrica e Duodenal		Cimetidina	Tagamet [®]	1976	SKF	EUA	
Antiviral		Acyclovir	Zovirax [®]	1982	Wellcome	Inglaterra	
Diabetes		Insulina Humana	Protropin [®]	1985	Genentech	EUA	

Fonte: Adaptado de Achilladellis e Antonakis (2001).

É possível observar, também, a partir do gráfico 06, criado com os dados levantados por Achilladellis e Antonakis, 2001, uma desaceleração do potencial de inovação da indústria farmacêutica, possivelmente porque a introdução de novos fármacos ficou cada vez mais onerosa à medida que evoluíram as diferentes tecnologias apresentadas ao longo desta seção, distribuídas na forma de gerações evolutivas que influenciaram as empresas da indústria farmacêutica.

Gráfico 06 - Taxa de Inovações x Gerações Tecnológicas



Fonte: Adaptado de Pharmacy Times, março de 1976 (Base nos dados de Paul de Haen, Inc.)

Dentro desse contexto, verificamos que a primeira geração ou evolução científica e tecnológica entre 1820 e 1880, mencionada anteriormente, foi caracterizada, essencialmente, pela Revolução Química feita por Antoine Lavoisier na França, quando foram introduzidos diversos métodos experimentais que permitiram aos pesquisadores isolar e purificar princípios ativos de plantas como a morfina, quinina, curare e beladona. Isso também contribuiu para o avanço dos estudos sobre os efeitos fisiológicos que deram origem à farmacologia como a conhecemos hoje. A partir da Revolução Química, a França destacou-se como líder do setor farmacêutico através dessa geração.

A Revolução Química permitiu a consolidação da indústria farmacêutica, ainda incipiente, episódio ocorrido até o final da segunda geração e que abrangeu o período entre 1880 e 1930, impulsionado, principalmente, pelas necessidades sociais, como a deficiência no saneamento básico, que contribuiu para o avanço das doenças endêmicas nas colônias européias da África, Ásia e América, tais como a malária, a doença do sono e a esquistossomose, provocando o aumento da preocupação e envolvimento da classe médica, acadêmica, governamental e industrial nos diversos problemas de saúde.

Em relação aos avanços tecnológicos, essa fase caracterizou-se pela introdução da instrumentação científica em 1870, síntese e determinação da estrutura molecular básica de substâncias, consolidação da farmacologia, avaliação e identificação das propriedades dos fármacos, facilitadas pelo advento da instrumentação científica. Isso permitiu o surgimento de uma nova ciência, a bacteriologia, que possibilitou a identificação dos microorganismos, os avanços em testes laboratoriais com animais infectados *versus* substâncias químicas para determinação da eficácia das doses. Além disso, essa geração recebeu outros avanços tecnológicos que favoreceram os processos produtivos, como a invenção da máquina compressora, que permitiu à indústria maiores lucros em função da economia de escala e produção em massa.

O domínio da Química Orgânica pelos alemães e uma legislação com caráter inovador favoreceram, por sua vez, em 1880, o registro e o predomínio de patentes alemãs. Com isso, a Alemanha garantiu uma forte ligação entre as empresas do setor, a academia e os órgãos de saúde pública, como os laboratórios voltados para os hospitais.

Já a França foi desbancada, pois não avançou na consolidação e modernização da legislação, e a ausência de leis adequadas prejudicou o registro de patentes, provocando atraso na implementação das inovações e transformação dessas em produtos e levando o país a perder para os alemães a primazia no domínio do setor farmacêutico. Esses fatos foram seguidos pelo avanço das empresas americanas que, em 1902, foram beneficiadas pela implementação, nos EUA, da legislação que impulsionou a indústria farmacêutica americana na busca da qualidade interna dos produtos.

O período foi, também, marcado pela limitada transferência de tecnologia entre os países, causada, principalmente, pela recessão dos anos 20 e 30, pela Primeira Grande Guerra Mundial e pelos arranjos para a Segunda Grande Guerra Mundial, fatores que caracterizaram o cenário político da época, levando os governos a aumentarem as barreiras protecionistas e a reduzir as importações.

A terceira geração, descrita por Achilladelis e Antonakis (2001), compreendeu os anos entre 1930 e 1960 e destacou-se por outros avanços tecnológicos, como a consolidação da Química Orgânica, Química dos Produtos Naturais (vitaminas, hormônios e antibióticos), introdução de métodos espectroscópicos para determinação e composição de estruturas moleculares em

pequenas quantidades de amostras (infravermelho, UV, ressonância magnética, cristalografia, cromatografia) e a introdução de métodos de *Screening*, ainda utilizado na indústria farmacêutica, na P&D de novos fármacos.

O aumento da transferência de tecnologia, permitido pelo maior intercâmbio entre os países através de acordos internacionais e consolidação das legislações nacionais, seguido pelo forte investimento em P&D por parte das empresas líderes em manutenção dos investimentos em seus países de origem, garantiram o grande avanço da indústria farmacêutica em todo o mundo.

Essa geração ainda foi beneficiada pelas diversas descobertas de materiais biológicos, microbiológicos e animais, as quais foram impulsionadas por necessidades e demandas provocadas pela Segunda Guerra Mundial. Essas necessidades influenciaram o setor farmacêutico na descoberta dos medicamentos penicilínicos e antiinflamatórios da classe dos corticosteróides, favorecida pela avaliação das propriedades medicinais de diversas moléculas e avanço das universidades americanas e européias como, por exemplo a Universidade Politécnica de Zurique, na Suíça, Universidades de Cambridge e Oxford de Londres, Inglaterra e os Laboratórios de Pesquisa Médica John Hopkins, Harvard e Columbia, nos EUA.

As grandes empresas, além das diversas descobertas e lançamentos de importantes produtos, especializaram-se em *marketing* e adotaram, de forma intensiva, agressivas campanhas de propaganda e *marketing* frente aos médicos, hospitais e drogarias, com vendas focadas nos nomes comerciais dos produtos e, principalmente, com o forte apelo ao fortalecimento das marcas.

A França manteve sua legislação inflexível, fato que continuou a prejudicar o registro de novas patentes, o avanço da inovação e emperrou o desenvolvimento farmacêutico francês. O Japão, por sua vez, lançou-se erroneamente no protecionismo excessivo do mercado e focou sua atenção na patente de processos, com ausência de patentes de produtos, fato que provocou a redução do investimento privado. Os EUA assumiram a liderança e a conseqüente hegemonia no setor farmacêutico, principalmente porque a indústria farmacêutica européia não dominou a capacidade de *marketing* e vendas no mercado americano, optando pelo licenciamento de seus produtos para as empresas farmacêuticas americanas.

Uma nova geração de avanços tecnológicos permitiu, posteriormente, a elucidação dos mecanismos de transmissão química do impulso nervoso em diversos órgãos e, também, a identificação dos neurotransmissores e receptores químicos dos sistemas periféricos comandados pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Essas descobertas contribuíram para o lançamento dos fármacos para terapias cardiovasculares e doenças do SNC, avanços que marcaram a quarta geração de inovações agrupada em duas décadas, entre os anos de 1960 e 1980.

A alta lucratividade da indústria farmacêutica, garantida pelo aumento rápido da demanda, decorrente do crescimento econômico mundial com a recuperação pós-guerra do oeste europeu e do mercado japonês, e pela proliferação de novas drogas que não ofereceram novos benefícios à sociedade, provocou o afastamento da academia e do governo da indústria farmacêutica, pois eles ainda mantiveram-se, conforme o esperado, preocupados com a saúde pública.

O caso Talidomida nos Estados Unidos, em 1961, provocou o aumento da rigidez da legislação governamental frente aos registros de novos produtos. Foi implementada, então, em 1962, por obrigatoriedade, a pesquisa clínica nas empresas americanas e o mesmo ocorreu mais tarde, em 1970, na Europa, que também adotou nova legislação para registro de novos produtos. A hegemonia americana no setor farmacêutico consolidou-se com a derrota da Alemanha na Segunda Grande Guerra Mundial.

Um dos fatores que influenciaram a última geração descrita por Achilladellis e Antonakis (2001), essencialmente caracterizada pela fusão de várias ciências já utilizadas pelas grandes empresas farmacêuticas, como a Química Orgânica, Farmacologia e Métodos de *Screening* ou triagem de Moléculas (tabela 16), foi a associação às novas ciências da vida como Fisiologia, Bioquímica, Biofísica, Enzimologia e Biologia Molecular. Isso contribuiu para a identificação e determinação da estrutura de receptores de fármacos, elucidação do mecanismo de ação de inúmeros transmissores fisiológicos e sintéticos, somado ao domínio da tecnologia de imagem computadorizada (microambiente), permitindo a elucidação de sítios ativos de enzimas e conseqüente desenvolvimento de fármacos mais específicos, o que marcou a última geração, compreendida entre 1980 e os dias de hoje.

Tabela 17 - Resumo dos Principais Eventos associados à Evolução Científica, Tecnológica e Mercadológica na Indústria Farmacêutica

Período (Ano)	Principais Eventos Científicos, Tecnológicos e Mercadológicos	Realizador
3000 a.C.	Registro do uso de plantas na terapia (p. ex. utilização da planta Ch'ang shang para malária)	Povo chinês
500 a.C.	Utilização de sais metálicos em diversas terapias	Hipócrates
131 - 200	Pequenas misturas de produtos naturais para curar todas as doenças	Galeno
1493 - 1541	Teoria de Paracelcius - Idéia da existência de um princípio-ativo	Paracelsus
Séc. XVII	Newton, no século XVII, pela primeira vez descreveu, de forma adequada, o fenômeno da decomposição da luz por um prisma, assim como de sua recomposição por um segundo prisma	Newton
1729	Já em 1729, C.L. Geoffroy procurava determinar a "força" de vinagres, indiretamente pesando a quantidade de álcali necessária para neutralizá-los	C. L. Geoffroy
	Primeiros experimentos de química	Joseph Priestley; Joseph Black; Henry Cavendish; Swede K. W. Scheele.
	Estudo do processo de combustão e química dos gases	Os 4 juntos
1733 - 1810	Isolamento do Oxigênio	Joseph Priestley; Swede K. W. Scheele.
	Descoberta do gás carbônico	Joseph Black
	Isolamento do Hidrogênio	Henry Cavendish;
	Teoria do <i>Flogiston</i> , possível substância liberada durante a combustão	Os 4 juntos
	Fundação da Química Moderna	Antoine Lavoisier
	Descoberta da regra da combustão que envolve a geração de Gás Carbônico + Oxigênio	Antoine Lavoisier
1763	Introdução da Colchicina como produto fitoterápico para o tratamento da Gota (Antiinflamatório)	von Störck
1820	Extração da colchicina mais - antigo antigotoso	Joseph Pelletier
1827	Isolamento da salicilina da casca do Salgueiro utilizado como fitoterápico na terapia antiinflamatória, antipirética e analgésica	Leroux
1838	Preparo em laboratório do Ácido Salicílico a partir da salicilina, primeiro antiinflamatório sintético	Piria
1853	Primeira síntese em laboratório da substância Ácido Acetilsalicílico	Gerhard Kolbe & Lautermann
1860	Síntese do Ácido Salicílico a partir do Fenol	
1870	Indústrias químicas de corantes (BASF, Hoechst, Bayer, Agfa) formam os primeiros laboratórios de P&D, contratando cientistas e engenheiros das universidades	Vários
1875	Síntese em laboratório do primeiro derivado do Ácido Salicílico, o ativo salicilato de sódio	Buss

Tabela 17 (cont.) - Resumo dos Principais Eventos associados à Evolução Científica, Tecnológica e Mercadológica na Indústria Farmacêutica

<u>Período (Ano)</u>	<u>Principais Eventos Científicos, Tecnológicos e Mercadológicos</u>	<u>Realizador</u>
1876	Descoberta das ações antipiréticas do Ácido Salicílico (utilizado para reduzir sintomas da febre tifóide) – tinha sabor amargo e causava vômito	Carl Buss
1884	Lançamento do antiinflamatório Fenazona (menos amargo que a quinina) – Antipirina, o produto mais comercializado no universo farmacêutico (14 ton/ano)	Hoechst*
1884	Marco da importância do R&D para indústria farmacêutica, início dos CTTs – Corporate Technology tradition	Hoechst*
1886	Lançamento do antiinflamatório Acetanilida - Antifebrina (Uso errado do naftaleno como antiséptico) por A. Cahn e P. Hepp	Kalle*
1886	Síntese do segundo derivado do Ácido Salicílico, o Salicilato de Fenila	Nencki
1887	Introdução da Fenacetina como antiinflamatório e antipirético	--
1888	Lançamento do antiinflamatório acetofenitidina – Fenacetina/ Marca a entrada da Bayer no mundo farmacêutico - Incremento da acetanilida	Bayer*
1893	Introdução do Paracetamol como antiinflamatório e antipirético	--
1896	Lançamento do antiinflamatório Aminopirina - Pyramidona [®] (3 X mais potente que antipirina) -mais vendido na Europa até 1934	Hoechst*
1899	Teste farmacológico do Ácido Acetilsalicílico	Eichengrun
1899	Lançamento do antiinflamatório ácido acetilsalicílico - Aspirina [®] - Marca o uso do método moderno de <i>marketing</i> farmacêutico, já que o processo não podia ser patenteado, pois o processo de síntese já havia sido publicado antes	Bayer
1932	Introdução do uso de sais de ouro na terapia antiinflamatória	Nencki
1933	Extrato do líquido seminal provoca contração muscular lisa e diminui a pressão arterial, von Euler nomeou como prostaglandina	von Euler & Goldblatt
1936	Isolamento da cortisone	--
1936	Síntese em laboratório da Fenilbutazona	Stenzel
1945	Proposta de uma estrutura química para a colchicina	Dewar
1947	Descoberta do acetaminofen (Josef von Mering) com relatos de efeitos colaterais metahemoglobinemia	Josef von Mering
1949	Lançamento de um complexo mais solúvel da aminopirina - fenilbutazona - Irgapyrine [®]	Geigy*
1949	Teste farmacológico da Fenilbutazona	Wilhermi
1950	Lançamento da probenicida - Benemid [®] , aumenta a excreção do ácido úrico e, conseqüentemente, reduz a formação de cristais nas juntas	Merck*
1953	Comprovação da segurança do acetaminofen	David L. – Yale
1953	Lançamento do acetaminofen como produto - Panadol [®]	Sterling – Winthrop
1953	Lançamento do acetaminofen como produto - Tylenol [®]	McNeil* .
1955	Descoberta das propriedades antiinflamatórias da Oxifenbutazona	Burns <i>et al.</i>
1956	Lançamento da Indometacina - Indocin [®] - descoberta por Tsung-Ying Shen através da técnica de indução do processo inflamatório em ratos e triagem de centenas de compostos químicos	Merck*
1957	Lançamento do alopurinol – Zyloric por Hitchings & Elion	Burroughs Welcome
1957	Síntese em laboratório da oxifenbutazona	Burns <i>et al.</i>
1959	Confirmação da estrutura química da colchicina e proposta de processo para síntese em laboratório	Dewar

Tabela 17 (cont.) - Resumo dos Principais Eventos associados à Evolução Científica, Tecnológica e Mercadológica na Indústria Farmacêutica

<u>Período (Ano)</u>	<u>Principais Eventos Científicos, Tecnológicos e Mercadológicos</u>	<u>Realizador</u>
1963	Síntese química da indometacina	Shen <i>et al.</i>
1963	Ensaio da indometacina	Winter <i>et al.</i>
1963	Lançamento do Sulindac - Clinoril [®] - por Van Arman, técnica da pró-droga para diminuir os efeitos colaterais	Merck*
1964	Síntese química da bumadizona	Pfister <i>et al.</i>
1964	Lançamento do Piroxican - Feldene (Edward H. Wiseman <i>et al.</i>)	Pfizer
1964	Síntese do Ibuprofeno	Nicholson & Adams
1964	Lançamento do Ibuprofeno - Rufen [®] (Tentativa de reduzir os efeitos colaterais da aspirina)	Boots*
1964	Lançamento do Ibuprofeno - Motrin [®] (Tentativa de reduzir os efeitos colaterais da aspirina)	Upjohn*
1966	Síntese do Diclofenaco Sódico	Sellman & Pfister
1968	Síntese do Alcofenaco	Buu-Hoi <i>et al.</i>
1968	Síntese do Naproxeno	Fried & Harrison
1968	Síntese do Ácido Metiazínico	Farge <i>et al.</i>
1969	Síntese do Tolmetino	Carson
1970	Introdução da Suxibuzona	Esteve
1970	Síntese do Fenoprofeno	Marshall
1970	Síntese química do Sulindaco	Shen <i>et al.</i>
1970	Comprovação <i>in vivo</i> da inibição do processo de conversão do Ácido Araquidônico em prostaglandinas PGE2 e PGE2a pelo Ácido Acetilsalicílico	Vane
1971	Síntese do Cetoprofeno	Farge <i>et al.</i>
1972	Ensaio farmacológico do Sulindaco	Shen <i>et al.</i>
1982	Descoberta do mecanismo de ação da aspirina	John Vane Wellcome*
1997	Lançamento da associação Diclofenaco + Misoprostol (prostaglandina sintética) Arthrotec [®]	Searle*
1998	Lançamento do Etodolac - Lodine XL [®]	Wyeth- Ayerst
1999	Lançamento do celecoxib - Celebrex [®]	Searle
1999	Lançamento do rofecoxib - Vioxx [®]	Merck

* Realizado por Empresas Farmacêuticas

Fonte: Adaptado de Korolkovas e Burckhalter (1989), Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

Esse período foi marcado, também, pelo advento e consolidação da Biotecnologia, através do surgimento da tecnologia do DNA recombinante e anticorpos monoclonais, que permitiu a síntese de proteínas utilizadas em diversas terapias e diagnósticos.

O crescimento do desemprego e a contração econômica global, no entanto, provocaram a redução dos investimentos público e privado, conseqüente redução nos investimentos em P&D, redução de preços e lucros e a redução do acesso da população aos medicamentos, principalmente nos países mais pobres da África, Europa, América Latina e Ásia, abrindo caminho para o retorno de doenças antes erradicadas como a tuberculose, difteria, cólera,

meningite, malária etc. Com isso, as grandes empresas do setor farmacêutico omitiram-se em relação às necessidades sociais.

Esses fatos associaram-se à questão de que a maioria dos lançamentos de novos produtos ocorridos na geração anterior, permitidos pelas inovações em diversas classes terapêuticas, como anti-inflamatórios, analgésicos, anti-hipertensivos, antibióticos, fármacos para SNC, tiveram suas patentes expiradas no período entre as décadas de 80 e 90, e os produtos existentes começaram a enfrentar a concorrência dos genéricos e dos *Over the Counter* (OTCs) -, os vendidos nas prateleiras sem a necessidade da prescrição médica.

As empresas com grande força em P&D passaram a investir em outros países, fortalecendo ainda mais a prática e a fase das intensas F&As entre empresas de diferentes países. Elas tentaram, assim, garantir e aumentar a demanda do mercado e, possivelmente, fugir do efeito descrito por Christensen (1992) e começaram a direcionar suas pesquisas para novos mercados como terapias geriátricas, decorrentes de doenças causadas pelo aumento da expectativa de vida da população, terapias cardiovasculares, câncer e vacinas contra as doenças virais, favorecidas pelo surgimento das Novas Empresas Biotecnológicas (NFBs).

A estratégia foi bem sucedida, pois a força das grandes empresas farmacêuticas relacionada aos canais de distribuição global e o domínio da competência tecnológica para o desenvolvimento de produtos e processos asseguraram os investimentos em P&D, fator que foi somado ao processo de verticalização das atividades de produção de OTCs e genéricos através do deslocamento de parte da capacidade produtiva de baixa rentabilidade e alta capacitação tecnológica para países em desenvolvimento. Isso foi seguido pela série de F&As de outras empresas de manufatura e distribuidores de medicamentos, a fim de garantir a economia de escala no desenvolvimento, produção e distribuição. O processo provocou, nas últimas duas décadas do século XX, uma maior concentração de grandes empresas integradas globalmente e a conseqüente diminuição do número de empresas farmacêuticas competindo entre si.

Observa-se que muitas das grandes empresas do setor farmacêutico, a princípio, apostaram em tecnologias inovadoras, mesmo sem encontrar uma explicação financeira inicial para fazê-las. Comercializaram, em diferentes gerações de inovações, produtos em mercados emergentes e de dimensão pouco expressiva, libertando-se de uma visão financeira de curto

prazo e aproveitando, por vezes, o potencial de negócio a longo prazo, focando os desenvolvimentos em tecnologias de ruptura, driblando, assim, o Modelo de Falha proposto por Christensen (1992, 2001) e Christensen e Raynor (2003) através da utilização das inovações de ruptura em novos mercados.

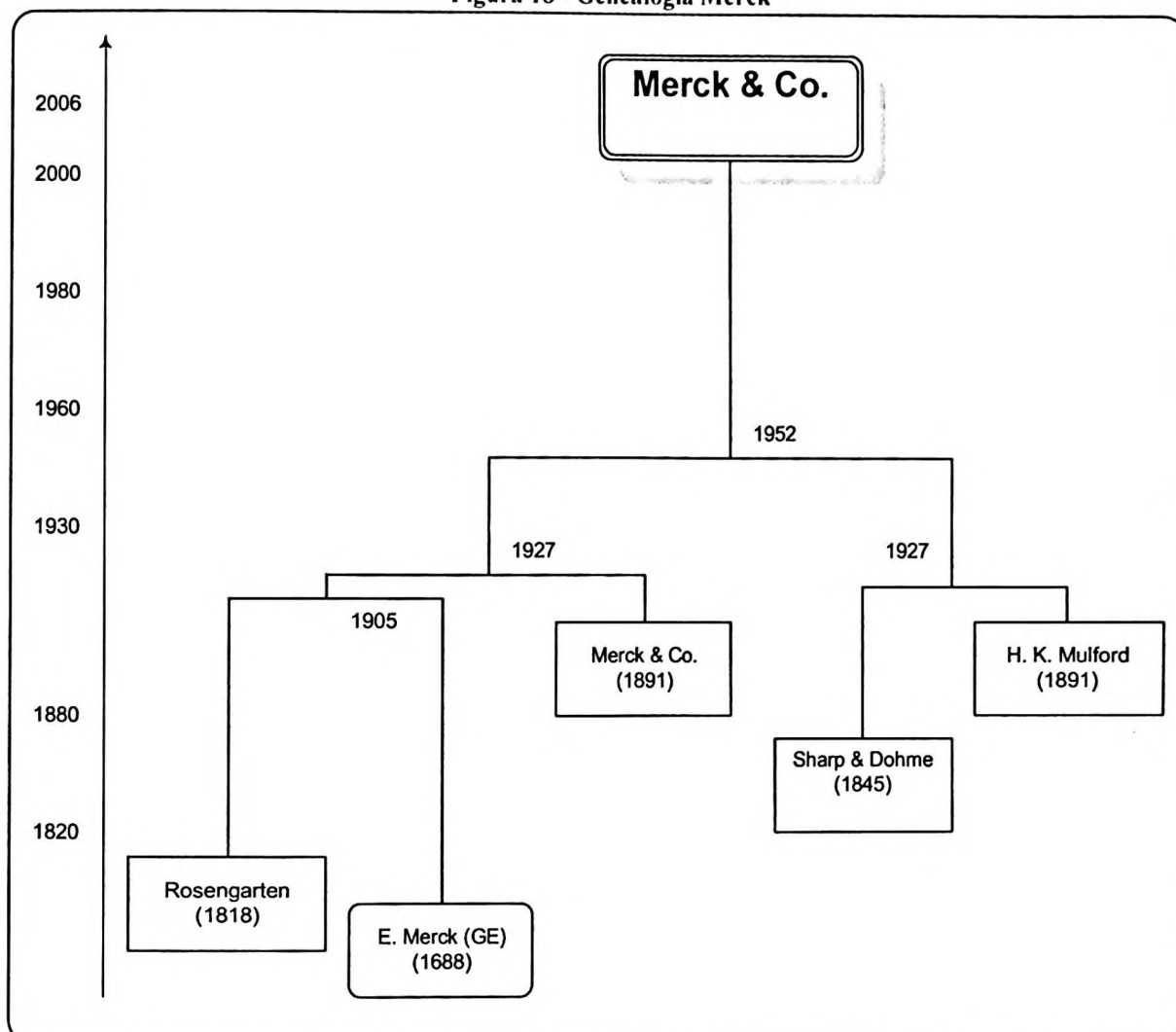
5.6 A Evolução Científica Fertilizando a Árvore Genealógica da Indústria Farmacêutica

O avanço em diferentes mercados, decorrente da diversificação das terapias, foi atingido em função das inúmeras F&As entre as grandes empresas, estratégia adotada desde o início da indústria farmacêutica moderna, fato mencionado nos tópicos anteriores.

A evolução da ciência tem contribuído efetivamente nas intensas mudanças entre as indústrias de base tecnológica. Na farmacêutica, não foi diferente; esses processos evolutivos têm agitado o setor com profundas alterações realizadas através dos inúmeros processos de F&A entre as empresas de âmbito global, processo, a princípio, inerente ao setor, mas que tem se intensificado a cada década do século.

Achilladellis e Antonakis (2001, p. 559) ilustram o processo de diversificação horizontal da indústria farmacêutica com inúmeros casos, entre eles, a entrada da Merck & Co. no mercado de diuréticos após obter competência tecnológica a partir da fusão com a Sharp & Dohme, processo ilustrado pela figura 18, a seguir. O mesmo aconteceu com a Bristol, que entrou na terapia de antineoplásicos após a aquisição da Mead & Johnson; e com a Roche, quando entrou no mercado de produtos desenvolvidos a partir da biotecnologia resultante de cooperação, seguida da fusão com a Genentech.

Figura 18 - Genealogia Merck



Fonte: Adaptado de Achilladellis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

A estratégia de F&A foi adotada em diferentes períodos da evolução da organização industrial farmacêutica, principalmente entre as décadas de 1940 e 1950 e, mais intensamente, entre as décadas de 1980 e 1990, caracterizadas pelas super F&As que resultaram em empresas farmacêuticas gigantes, com vasta amplitude de mercados terapêuticos (Achilladellis; Antonakis, 2001).

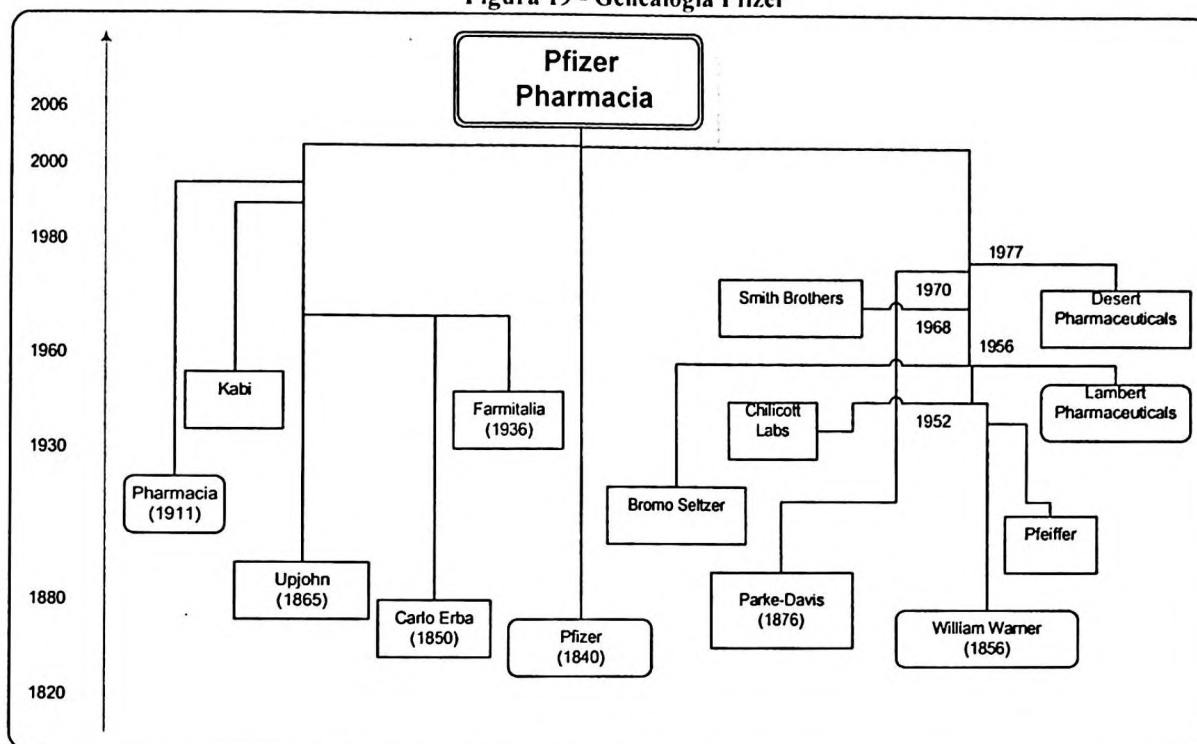
Processos provocados pelo declínio da produtividade farmacêutica e expansão de tecnologias como, por exemplo, a biotecnologia, que abalaram o eixo da inovação do setor, ávido e caracterizado pela constante busca por novos fármacos, e, apesar do avanço da tecnologia e das previsões otimistas, não vivenciou uma redução do risco em P&D, que, na indústria farmacêutica, é caracterizado pelo longo ciclo de desenvolvimento e aumento da produtividade. Pelo contrário, o setor enfrentou um cenário marcado pela duplicação, na

última década, dos investimentos anuais para um menor desenvolvimento de novos compostos, partindo em 1992 de US\$ 15 bilhões para o desenvolvimento de 50 novos compostos e atingindo um índice de US\$ 35 bilhões/ 30 novos compostos em 2002.

O cenário foi contrário à previsão otimista dos especialistas, que anunciaram um aumento de 50% na velocidade de desenvolvimento de novos fármacos, 300% na produtividade da indústria com novas tecnologias, aumento do risco do P&D em função do aumento do investimento na geração de competências para o desenvolvimento, apoiado nas novas tecnologias, forte controle de preços por parte dos governos, crescimento mundial dos genéricos associado à expiração de patentes e à economia de escala; fatores iniciais que desencadearam uma sucessão de megafusões contabilizadas na última década.

As decisões foram motivadas por inúmeros fatores: a busca de novos fármacos, como o princípio ativo celecoxib; aumento da diversidade do *portfolio*; penetração em novos segmentos e previsão de queda acentuada dos lucros, após a expiração de algumas patentes. Esses fatos levaram os estrategistas da Pfizer e Pharmacia à fusão no final da década de 1990, ilustrada na figura 19, a seguir, fatores semelhantes motivaram também a Amgen a adquirir a Immunex por US\$ 16 bilhões, demonstrando que inovação, retorno financeiro e participação em diversos mercados farmacêuticos formaram o tripé utilizado pelos estrategistas das megafusões para apoiarem suas decisões. Estratégia também adotada pelas farmacêuticas em relação às recém-nascidas empresas de biotecnologia, principalmente para cobrir uma lacuna proveniente da capacidade de inovação, que poderia ser suprida pelas empresas que possuíam capacidade e competência para dominar a biotecnologia, permitindo a formação de redes entre as grandes empresas “puramente” farmacêuticas, que já tinham alta capacidade de produção, *marketing*, distribuição e forte poder financeiro. As empresas de biotecnologia estavam em franca multiplicação, caracterizada pela flexibilidade e detenção de competências técnicas necessárias para aumentar a capacidade e velocidade de inovação do setor.

Figura 19 - Genealogia Pfizer

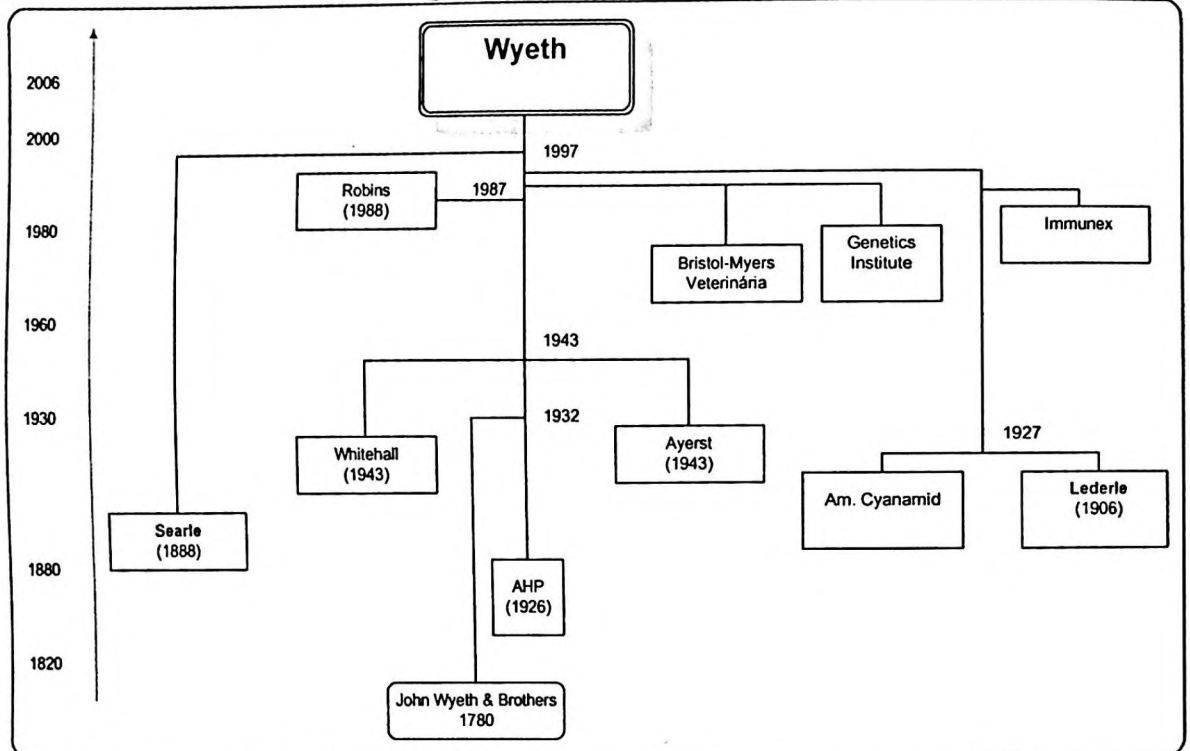


Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

Essas estratégias, por outro lado, começaram a ser adotadas pelas empresas de biotecnologia, favorecidas pelo aumento de escala e poder financeiro, o que levou a empresa Cephalon a adquirir a Lafon, iniciando tal estratégia entre essas empresas (Simom e Kotler, 2004).

Em busca da diversificação de *portfolio*, a Amgen, ao comprar a Imunex, da linhagem da Wyeth (figura 20), contava com o potencial do antiinflamatório de o grupo dos imunossupressores Embrel[®], a fim de atingir até US\$ 3 bilhões em vendas e esperava, além do aumento nas vendas, um ponto de apoio para a entrada em novos mercados. O produto havia sido aprovado pelo FDA em 2002 para artrite psoriásica e poderia ser utilizado em múltiplas aplicações como coadjuvante de outros produtos no tratamento da artrite reumática.

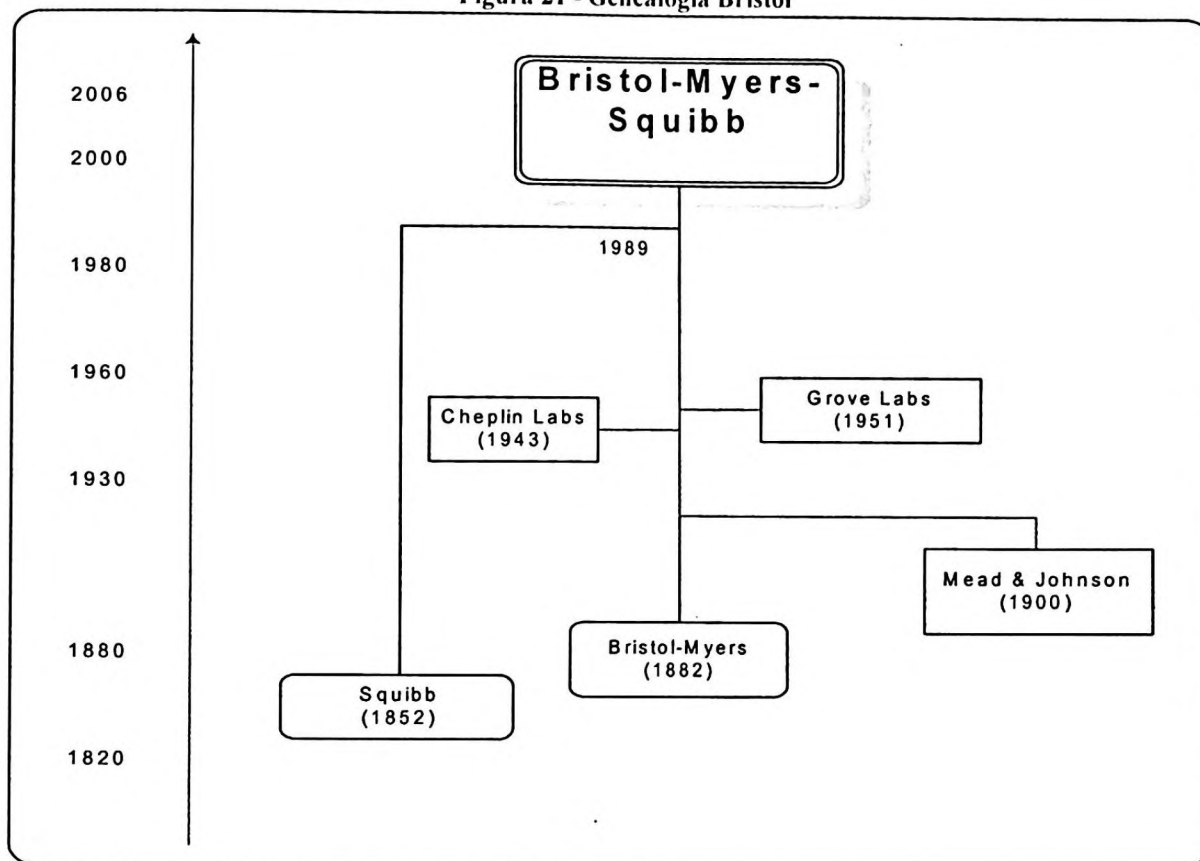
Figura 20 - Genealogia Wyeth



Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

Além dos principais motivos apresentados, notam-se, na década das megafusões do setor farmacêutico, outros objetivos para a adoção de tal estratégia que geraram, no entanto, resultados aleatórios, alguns negativos, como a aquisição, em 2001, da DuPont Pharmaceuticals pela Bristol Myers Squibb (figura 21) para aumento do *portfolio* de produtos, e outros bem sucedidos, como foi o caso da aquisição de parte do poder acionário (51%) da Chugai pela Roche, favorecendo seu posicionamento no Japão.

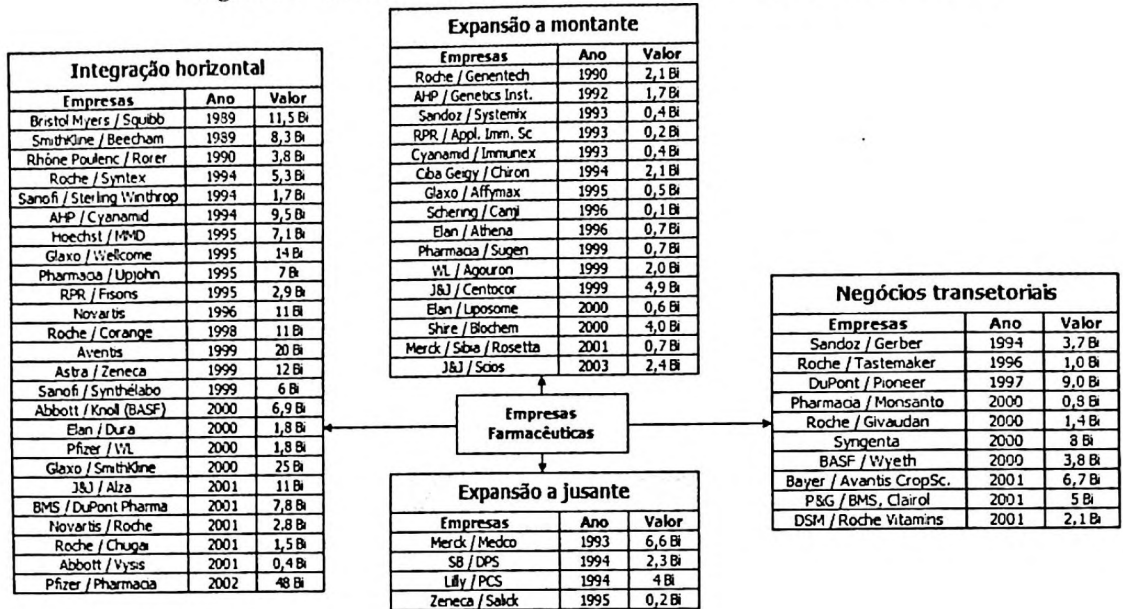
Figura 21 - Genealogia Bristol



Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

Simom e Kotler (2004) apresentam um modelo explicativo apoiado em quatro vertentes distintas para representar os motivos que levaram as empresas farmacêuticas, no período mais intenso das F&A, entre o final da década de 90 e início do novo século, às decisões associadas às F&A realizadas. Segundo os autores, quatro motivos principais - a compra de inovações e de canais de distribuição, transações entre megafarmacêuticas e integração das ciências da vida - levaram os tomadores de decisões das empresas e acionistas a acreditarem nas estratégias adotadas, obtendo diferentes resultados dentro do mesmo setor.

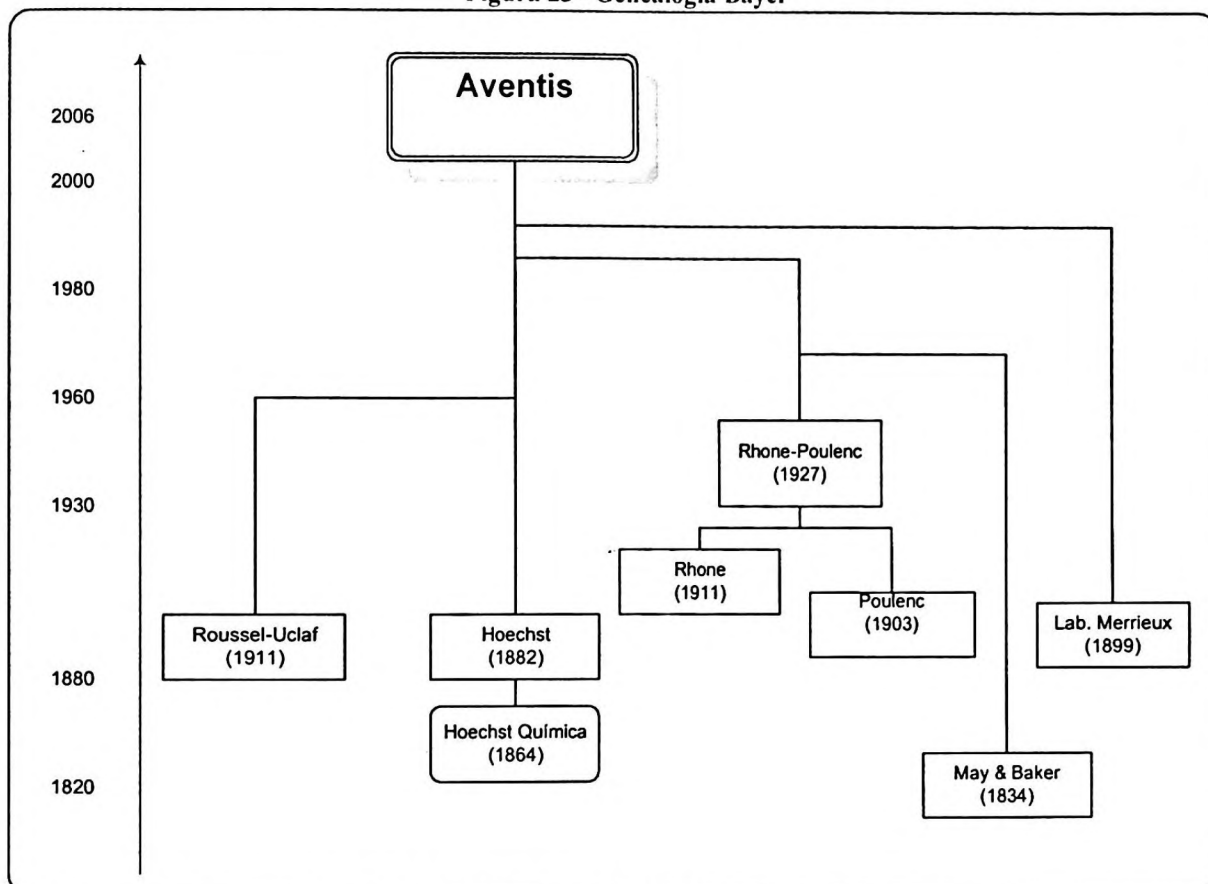
Figura 22 - Os diferentes caminhos para as F&As do setor farmacêutico



Fonte: Kotler e Simon (2004, p. 66).

Apesar dos resultados esperados serem, na verdade, a potencialização de recursos em P&D (sinergia do conhecimento); o aumento de escala nessa área, o aumento da velocidade de desenvolvimento de novos fármacos, das equipes de vendas, da participação no Mercado (*Market Share*) e, conseqüentemente, do retorno ao acionista foram os principais objetivos das F&As, fatores que motivaram a gigante francesa Sanofi-Synthelabo a adquirir o Grupo Aventis em agosto de 2004 por US\$ 58 bilhões, alterando a genealogia da famosa Hoechst fundada em 1864, ilustrado na figura 23, a seguir, tornando o novo grupo na terceira maior farmacêutica mundial.

Figura 23 - Genealogia Bayer

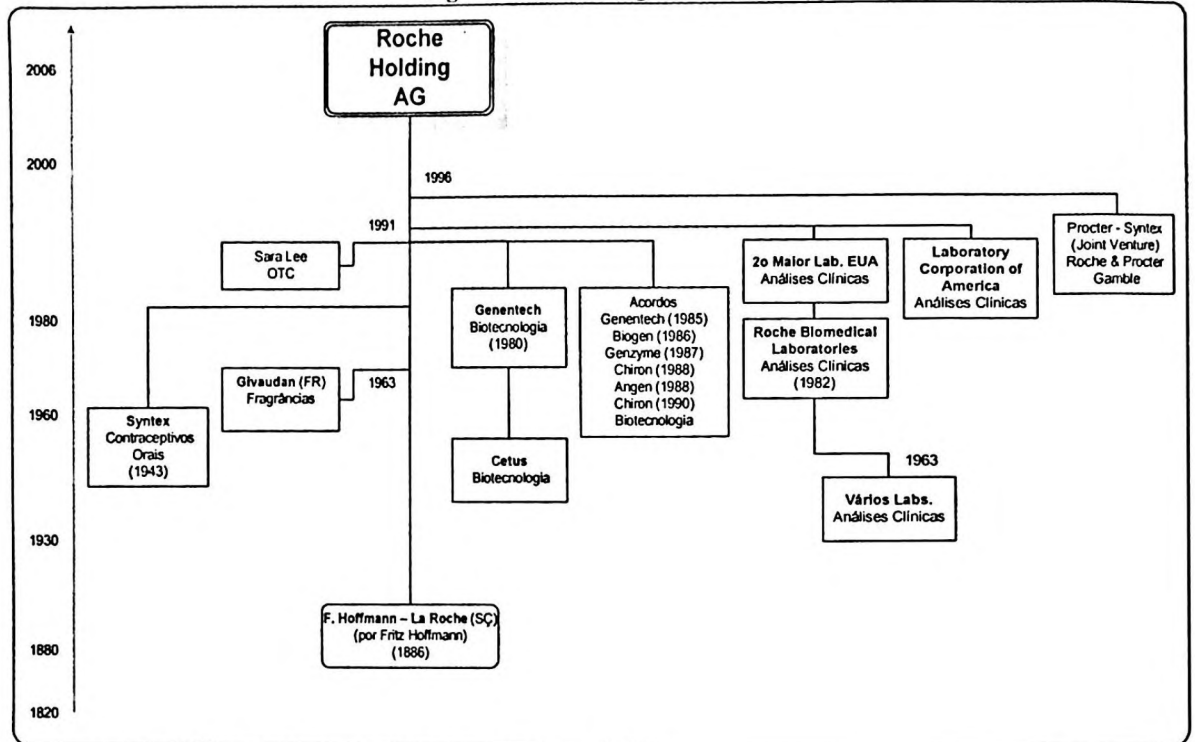


Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

Com a compra de inovações, principalmente na área de biotecnologia, as empresas alcançaram diferentes resultados. A Roche computou resultados positivos ao adquirir a Genentech em 1990; no entanto, a Glaxo acumulou prejuízo no processo de aquisição da Affymax por US\$ 485 milhões em 1992 e venda da empresa em 2001 por US\$ 50 milhões.

No caso das transações entre as megafarmacêuticas, envolvendo distribuição e/ ou fabricação conjugadas, as decisões tomadas levaram, quase igualmente, a resultados positivos e negativos. Exemplo de caso positivo foi o da fusão entre a Pfizer e Warner-Lambert, que permitiu uma redução de custos na ordem de US\$ 1 bilhão em 2001, e de negativo foi a aquisição Genentech pela Roche (figura 24, a seguir) que, apesar de ter permitido um aumento no *portfolio* de alguns produtos na área de biotecnologia, não favoreceu o aumento de produtividade.

Figura 24 - Genealogia Roche



Fonte: Adaptado de Achilladelis *et al.* (1999) e Chandler (2005)

A esperada reestruturação do setor, provocada pelas F&A, não alterou o grau de distribuição do controle do mercado farmacêutico, conforme apresentado por Scheler (1970), que afirma que a estrutura de mercado é afetada por F&A ou outros arranjos legais que transformam empresas originalmente independentes em empresas geridas por um controle único. Fusões entre empresas que competem no mesmo mercado são fatores que contribuem para a concentração do setor. No entanto, no setor farmacêutico, contrário ao automobilístico, segundo Simon e Kotler (2002), as seis maiores empresas não conseguiram, como foi previsto, aumentar sua capacidade de controle após as megafusões, permanecendo no controle de apenas 33% do mercado, conforme apresentado nos relatórios do IMS WORLD REVIEW 2002 (IMS Health, p. 2, 34).

Baseando-se nos fatores principais que conduziram ou motivaram os tomadores de decisão de F&A - aumento *market share*, capacidade de inovação e retorno econômico -, verifica-se que a maioria das empresas que não participou de nenhum processo de F&A obteve resultados satisfatórios quando comparados com os do grupo de empresas que participaram.

Hitt (1996) e Garg, *et al.* (*apud* Kotler e Simon, 2004), realizaram pesquisas envolvendo 776 empresas durante 15 anos e concluíram que as mais agressivas em relação às F&A, investiram

menos em P&D, conseqüentemente, inovaram menos. Pesquisa da Mckinsey demonstrou, ao avaliar as 10 maiores empresas farmacêuticas em 1999, detentoras de 46% da participação do mercado, todas provenientes de 23 fusões, que houve uma redução de 3 pontos percentuais, quando comparadas com as 10 maiores empresas no ano de 1989 que detinham, juntas, 49% de participação. Resultados negativos em relação ao retorno econômico também foram demonstrados por Kotler e Simon (2004), os quais verificaram que acionistas de empresas farmacêuticas que não passaram por processos de fusão tiveram, aproximadamente, o dobro do retorno sobre o investimento, quando comparado com os das empresas que participaram de tais processos, além dos custos com a desestruturação das empresas e perda de capital intelectual, superiores à economia e decorrentes da eliminação de custos provenientes do ganho de escala.

A movimentação recente no setor farmacêutico e biotecnológico pode ser expressa sob a óptica das quatro vertentes representadas na figura 22, página 120, em que a integração horizontal é a representação mais freqüente nas F&A por se tratar de uma fusão propriamente dita na qual as empresas unem diversas áreas em prol de sinergias. A expansão *a montante* é entendida como sendo a união das empresas no início de suas cadeias produtivas, basicamente na inovação e pesquisa, formando alianças nessas áreas; a expansão *a jusante*, por sua vez, é a união que visa sinergias no final da cadeia produtiva, ou seja, na comercialização e na logística e, finalmente, negócios transetoriais são fusões que transcendem seus mercados com o objetivo de unir forças em setores correlatos (Kotler; Simon, 2004).

O volume de recursos gastos nos processos de F&A demonstra a relevância desse tema no momento atual. No entanto, este estudo não tem o objetivo de se aprofundar nesse assunto. Logo, estudos de naturezas distintas devem ser realizados, a fim de aumentar o conhecimento e o entendimento sobre a efetividade desses processos, principalmente quando são analisados os baixos índices de sucesso. Outro ponto importante a ser considerado, tomando-se como base a necessidade de aumentar os indicadores que demonstram a replicação do sucesso da empresa, é o erro de diversos líderes empresariais que tratam as F&As como um fim. A análise de diversas grandes empresas bem sucedidas demonstra que as combinações entre empresas devem ser consideradas como meio de viabilização de uma estratégia de longo prazo, voltado para aumento de *portfolio* de produtos, ganho de escala e escopo, penetração em novos mercados etc., principalmente quando analisado o processo de consolidação de uma grande organização global ou mesmo a configuração de uma nova indústria. Considerá-las,

portanto, como um fim torna a percepção restrita aos resultados de curto prazo como, por exemplo, as sinergias estabelecidas ou mesmo a rapidez da integração entre as empresas, desviando-se do foco de análise e da preocupação com a escolha de uma estratégia consistente.

5.7 Síntese do Capítulo

O capítulo demonstra, através da análise de uma história percorrida ao longo de dois séculos, desde o surgimento da indústria farmacêutica moderna, que as mudanças na indústria foram direcionadas, basicamente, por três forças principais: o rápido avanço da ciência e tecnologia, a crescente importância do poder do *marketing* e a emergência das necessidades sociais, que provocaram intensa agitação no setor.

Por causa dessas inúmeras mudanças, as grandes empresas posicionaram-se para beneficiarem-se das excitantes oportunidades ou protegerem-se das ameaças que surgiram em função das ondas evolutivas apresentadas. As farmacêuticas, visando maior solidez financeira, capacidade tecnológica para inovação, economia de escala e escopo e poder de *marketing*, passaram a formar inúmeros arranjos em diferentes direções, propiciados, principalmente, pelas F&As.

Esses processos apresentados, dentro do contexto, na forma de árvores genealógicas das principais empresas analisadas, têm relevância ímpar para esta pesquisa, pois serão avaliados nos capítulos posteriores frente às diferentes inovações tecnológicas realizadas por essas empresas, a fim de identificarmos a influência da capacidade para inovação e a replicação dos êxitos obtidos anteriormente pelas empresas inovadoras, mensurados através da posição das empresas líderes do setor e a participação dessas na formação de grandes grupos farmacêuticos apresentados no capítulo.

6 A INTEGRAÇÃO DAS INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS, MERCADO E A EVOLUÇÃO DAS EMPRESAS FARMACÊUTICAS

6.1 Introdução

Este capítulo vai integrar, a fim de analisar o comportamento e o impacto do desenvolvimento de novos produtos antiinflamatórios das principais farmacêuticas, os resultados sobre as inovações nessa terapia, apresentadas no capítulo 4 e as evoluções científicas e tecnológicas que provocaram agito entre as empresas, amortizado via inúmeras F&As, apresentadas no capítulo 5.

Os dados analisados, coletados, basicamente, no “The Merck Index 12nd Edition, 13nd”, DEF 2005/ 2006 e dados do IMS para o mercado brasileiro entre junho de 2001 e junho de 2005, estão distribuídos em várias tabelas e gráficos, discutidos a seguir. Inicia-se com uma tabela geral que introduz as primeiras observações sobre o fenômeno a ser discutido, pois representa as inovações em diferentes categorias, os primeiros representantes (fármacos) patenteados⁸ de cada uma das arquiteturas pesquisadas, bem como as empresas que as realizaram.

Mais especificamente, as inovações nessa representação estão relacionadas às principais empresas que realizaram pelo menos uma patente de inovação arquitetural, ou aquelas que realizaram mais de uma inovação de qualquer tipo, podendo esse número ser formado pela soma das primeiras inovações patenteadas, principalmente nos Estados Unidos (Apêndice 01).

As categorias de inovações arquitetural ou incremental, ilustradas na figura 25, estão representadas pelas letras A e I, respectivamente, seguidas do nome de cada fármaco representante da inovação arquitetural, ano de patente ou descoberta e a quantidade de inovações realizadas por cada empresa dentro de cada arquitetura.

⁸ Primeira patente realizada por empresas e catalogadas no “The Merck Index” para o fármaco em questão.

Figura 25 - Classificação de Inovações dos Antiinflamatórios – Arquitetural e Incremental
Conceitos Centrais

		Reforça	Inverte ou Altera Tudo
Componentes (Fármacos)	Pequena Alteração	<u>Incremental</u> Desenvolvimento de novos fármacos dentro da mesma família	<u>Modular</u> Associações de fármacos de diferentes ou de mesmo conceitos centrais em um único produto Por exemplo: AINE + Esteróide AINE + AINE
	Alteração	<u>Arquitetural</u> Desenvolvimento de novas famílias de fármacos baseadas em novas arquiteturas (estruturas químicas básicas)	<u>Radical</u> Desenvolvimento de novos grupos farmacológicos de antiinflamatórios com base em novos mecanismos de atuação – novo conceito central

Fonte: Adaptado de Henderson e Clark (1992)

Esta introdução, enfocada em uma pequena amostra da indústria farmacêutica, e a disposição dos dados apresentados na tabela 18, a seguir, permitem, ainda, demonstrar fatos interessantes e intrigantes como, por exemplo, o da Bayer que, apesar de ser uma das primeiras empresas a patentear e lançar um produto, não conseguiu ou não se lançou em mais inovações na terapia de antiinflamatórios; no entanto, manteve a marca⁹ do produto por mais de um século; de certa forma, contrariando, quando avaliamos apenas os antiinflamatórios, a idéia relacionada à importância do constante lançamento de novos produtos.

⁹ Nesse caso em especial, citamos a marca Aspirina[®], lançada no final do século XIX e comercializada até hoje em diversos países, com diferentes atributos, principalmente associados a problemas cardíacos e acidentes vasculares cerebrais, além das propriedades antiinflamatória, antipirética e analgésica.

Tabela 18 (Cont.) - Ondas Evolutivas x Inovações Tecnológicas x Empresas

EMPRESAS	INOVAÇÃO		GERAÇÕES/ ONDAS EVOLUTIVAS											
			1a 1820 - 1880	2a 1880 - 1930			3a 1930 - 1960				4a 1960 - 1980		5a 1980 - Atual	
			Salicilatos	p-Aminofenol	Pirazolona	Ác. Aributírico	Pirazole	Ác. Aminoarilcarboxílico	Ác. Arlactético	Ác. Arlipropiónico	Corticóides	Tiazinocarboxamida	Ác. Arlcarboxílico	Inibidor Cox 2
HOFFMANN- LA ROCHE	0	4			1 (1)				1 (1)			1 (2)		
GLAXO	0	3								1 (3)				
LILLY	0	3						1 (3)						
GEIGY	0	6			1 (2)	1 (1)		1 (1)						
CIBA	0	2							1 (2)					
CIBA-GEIGY	0	2								1 (2)				
LEPETIT	0	2								1 (2)				
MADAN	0	2						1 (2)						

Tabela 18 (Cont.) - Ondas Evolutivas x Inovações Tecnológicas x Empresas

EMPRESAS	INOVAÇÃO		GERAÇÕES/ONDAS EVOLUTIVAS																		
			1a 1820 - 1880	2a 1880 - 1930			3a 1930 - 1960				4a 1960 - 1980		5a 1980 - Atual								
			Salicilatos	p-Aminofenol	Pirazolona	Ác. Aributírico	Pirazole	Ác. Aminoarilcarboxílico	Ác. Ariacético	Ác. Aripropiónico	Corticóides	Tiazinocarboxamida	Ác. Ari-carboxílico	Inibidor Cox 2	Inibidor TNF						
YOSHITOMI	0	2	1 (1)																		
OUTROS (Apenas 1 inov. Incremental)	1	8	0																		

Fonte: O autor.

Outro fato interessante é o da Novartis, uma das líderes na comercialização de anti-inflamatórios no Brasil, proveniente da linhagem da Geigy (figura 16, página 97), que sozinha realizou e patenteou, entre a segunda e terceira gerações evolutivas, 6 inovações incrementais e, no entanto, mesmo após a fusão com a Ciba, outra inovadora na terapia, não conseguiu patentear nenhuma inovação arquitetural ou radical, apesar de ter realizado, no total, 10 inovações incrementais registradas em 1996, realizadas pelas empresas, Geigy, Ciba e Ciba-Geigy. Essas empresas geraram produtos que se mantêm no mercado até os dias de hoje, ocupando as primeiras posições em faturamento como, por exemplo, o Cataflam[®], patenteado em 1966 pela Geigy e que, em junho de 2005, acumulou o maior faturamento no período de 12 meses, o equivalente a R\$ 75,4 milhões (tabela 19), entre os 353 produtos AINEs comercializados no Brasil e avaliados nesse estudo (Vide Apêndice 04).

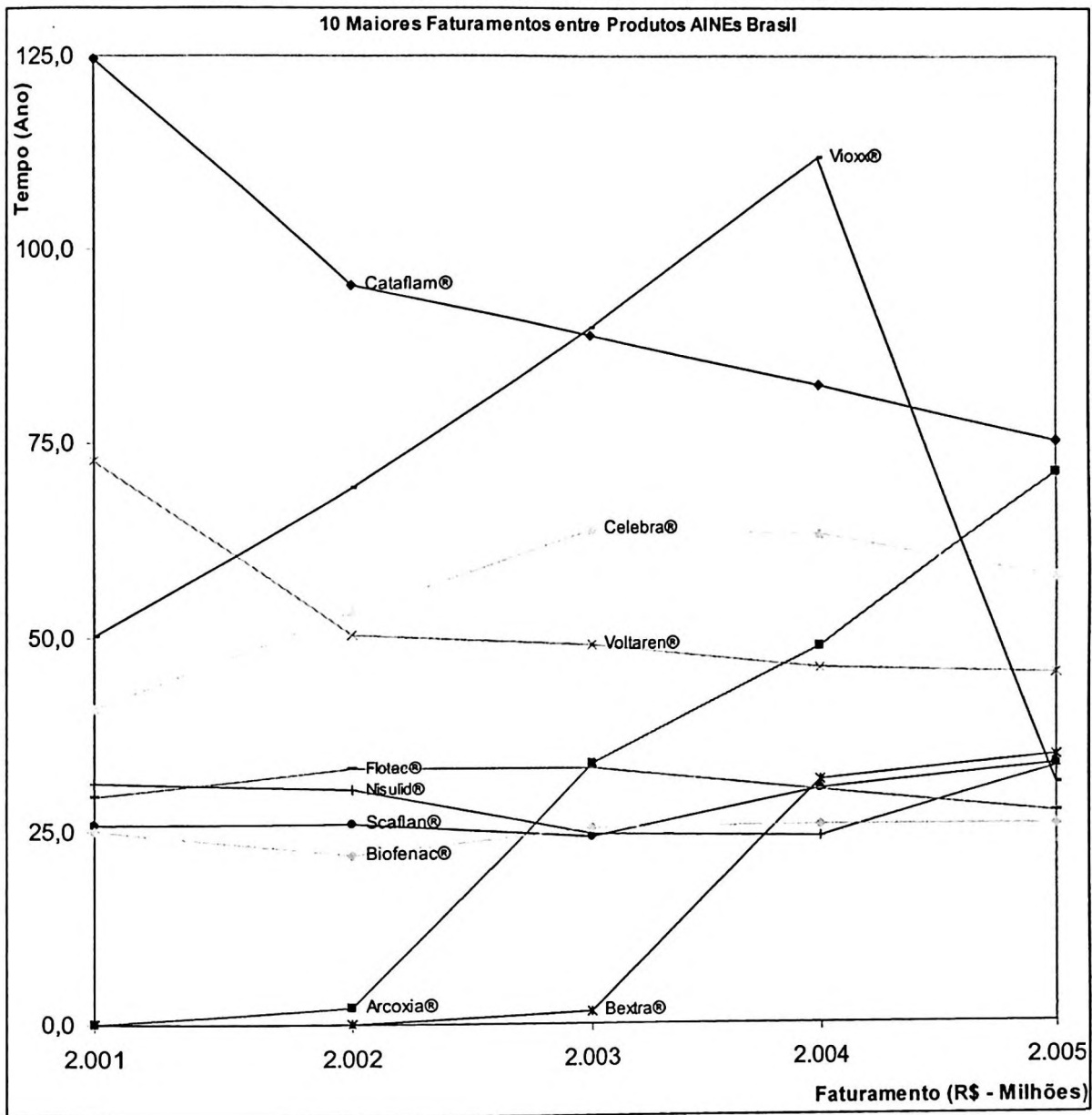
Interessante que, apesar da queda em número de unidades e valores ao longo do período, conforme apresentado na tabela 19 e gráfico 07, a seguir, verificamos, nesta análise, que os produtos mais velhos não foram substituídos pelos de última geração mesmo com aumento em unidades ao longo do tempo como, por exemplo, o que ocorreu com o Arcoxia[®].

**Tabela 19 - Os 10 maiores faturamentos em produtos AINEs
Mercado Brasileiro**

Produtos	Fármacos	Arquitetura	Empresa	Faturamento (R\$ - Milhões)				
				2001	2002	2003	2004	2005
Cataflam®	Diclofenaco Potássico		Novartis	124,7	95,4	88,8	82,4	75,4
Arcoxia®	Etoricoxibe	Coxibe	Merck	0	2,2	33,7	48,8	71,2
Celebra®	Celecoxib	Coxibe	Pfizer	40,9	53,3	63,9	63,3	57,9
Voltaren®	Diclofenaco Sódico		Novartis	72,8	50,3	49,0	46,1	45,3
Bextra®	Valdecoxibe	Coxibe	Pfizer	0	0	1,5	31,5	34,6
Scaflan®	Nimesulida		Schering- Plough	25,7	25,9	24,2	30,4	33,5
Nisulid®	Nimesulida		Ache	31,2	30,4	24,6	24,2	33,1
Vioxx®		Coxibe	Merck	50,2	69,3	89,8	111,8	31,0
Flotac®	Diclofenaco Colestiramida		Novartis	29,3	33,1	33,2	30,2	27,2
Biofenac®	Diclofenaco Sódico		Ache	25,0	21,9	25,3	25,8	25,7

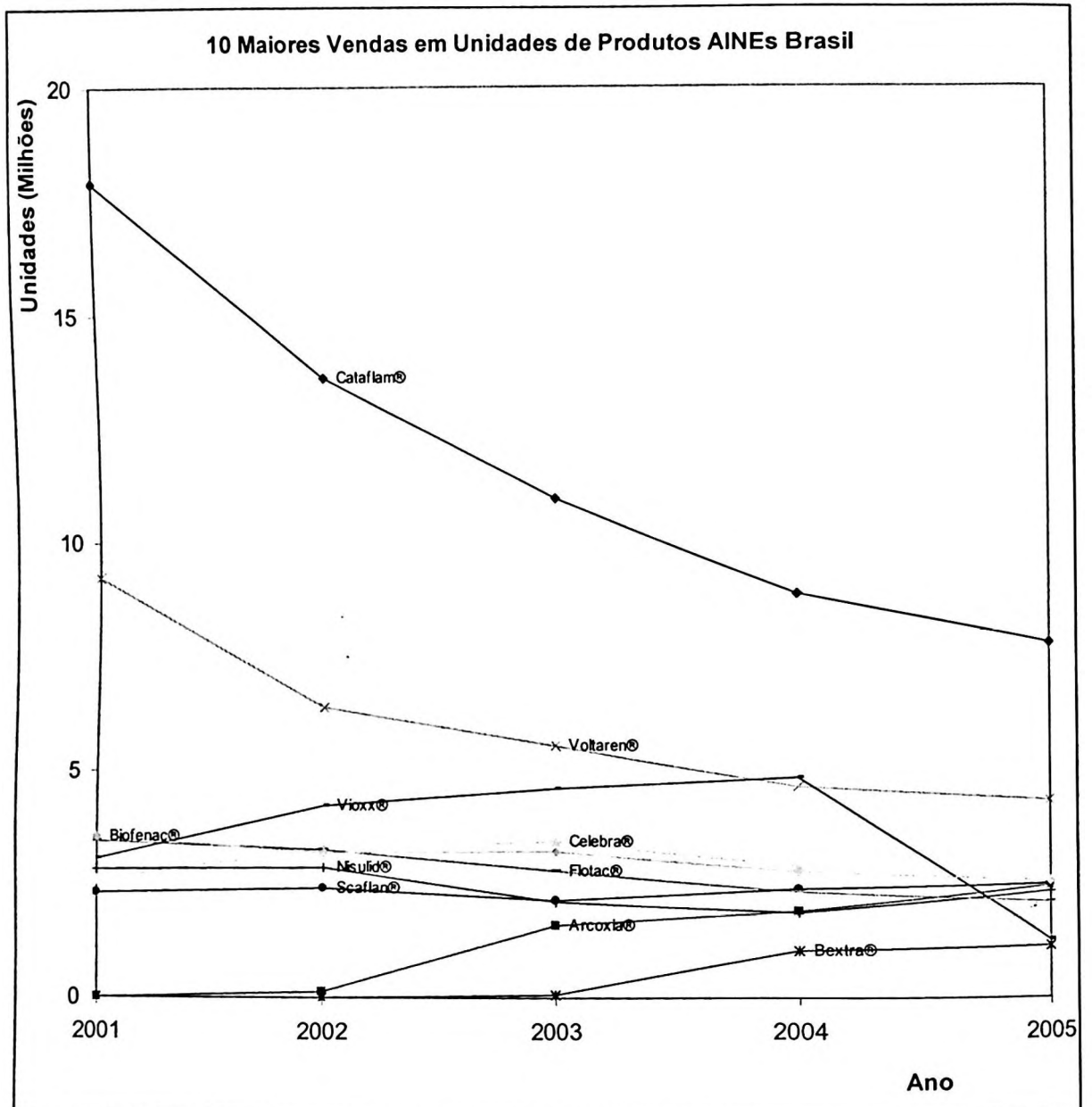
Fonte: IMS 2006/ DEF 2005-2006

Gráfico 07 - 10 Maiores Faturamentos entre Produtos AINEs Brasil



Fonte: IMS 2001-2005; Revista ABCFarma 2006; DEF 2005-2006

Gráfico 08 – As 10 Maiores Vendas em Unidades de Produtos AINEs Brasil



Fonte: IMS 2001-2005; Revista ABCFarma 2006; DEF 2005-2006

No entanto, podemos notar que os as empresas concorrentes locais, ou novos entrantes, participam do mercado com produtos produtos similares, ou seja, produtos com diferentes marcas, porém contendo o mesmo fármaco, como é o caso da Aché, que apresentou faturamento em 2005 semelhante ao da Schering-Plough, ambos comercializando o mesmo fármaco nos produtos Nisulid® e Scaflan®, respectivamente.

Além dos similares, a divisão do mercado, provocada pelos genéricos, permitiu a permanência de produtos gerados por inovações tecnológicas mais antigas, mesmo com a existência de

novos produtos mais específicos, que oferecem melhor desempenho para algumas subterapias, principalmente em relação ao atributo efeito colateral, desempenho que não foi observado pelo consumidor. No entanto, esse avanço dos novos entrantes levou a grande empresa global Novartis a também lançar, entre 2004 e 2005, um produto genérico como estratégia de defesa, fato observado no caso dos produtos genéricos do fármaco diclofenaco de potássio, comercializado por, pelo menos, 9 diferentes empresas no Brasil, que gerou um faturamento para a empresas de R\$ 2,88 milhões em um período dominado pela nacional Medley, quando comparamos apenas essa categoria de produto genérico em questão (tabela 20).

**Tabela 20 – Vendas dos Genéricos do Fármaco Diclofenaco de Potássio (Cataflan[®])
Brasil**

Empresa	Período														
	2001			2002			2003			2004			2005		
	Quant. (milhões)	Preço (R\$)	Vendas (RS-milhões)	Quant. (milhões)	Preço (R\$)	Vendas (RS-milhões)	Quant. (milhões)	Preço (R\$)	Vendas (RS-milhões)	Quant. (milhões)	Preço (R\$)	Vendas (RS-milhões)	Quant. (milhões)	Preço (R\$)	Vendas (RS-milhões)
Medley	0,86	4,81	4,13	2,30	4,87	11,22	2,18	5,40	11,79	2,17	6,32	13,72	2,03	6,61	13,44
SEM				0,32	4,85	1,54	0,54	5,51	2,98	0,75	6,23	4,69	0,90	6,64	5,95
Ranbaxy	0,04	3,54	0,14	0,34	3,81	1,29	0,61	4,60	2,83	0,71	5,63	3,99	0,40	6,04	2,41
Novartis													0,36	7,98	2,88
Biossintética				0,03	5,02	0,13	0,24	5,50	1,30	0,29	6,26	1,80	0,34	6,68	2,30
Brainfarma										0,06	5,22	0,30	0,22	5,96	1,30
Eurofarma							0,12	6,86	0,84	0,28	7,32	2,02	0,19	7,50	1,40
Mepha										0,06	6,51	0,40	0,10	6,86	0,68
Teuto	0,00	2,10	0,00	0,00	2,16	0,01	0,02	5,03	0,11	0,02	5,59	0,14	0,04	5,88	0,25

Fonte: IMS 2006/ DEF 2005-2006

Ao contrário de outras empresas, fato também intrigante aconteceu com a Parke-Davis e Takeda que realizaram, cada uma, apenas uma patente de inovação arquitetural, inaugurando, assim, uma nova arquitetura, fato que demonstra, a princípio, por dedução e inferência, a existência ou o domínio de competência tecnológica interna para o desenvolvimento de novos fármacos dentro da terapia dos antiinflamatórios, evento que não foi observado entre os dados analisados, possivelmente em função de processos de F&As ou pela alteração ou busca de novas terapias (mercados), fazendo com que as empresas deixassem de desenvolver novos produtos dentro da arquitetura desenvolvida antes. Os dados levantados não nos permitem aprofundarmos no assunto para termos idéia do motivo para a interrupção da inovação dentro da arquitetura antes desenvolvida.

A inovação arquitetural e radical, além da incremental, ainda é um dos trunfos da indústria farmacêutica. Quando analisamos a tabela 10 na página 81, observa-se que, dos 10 principais produtos farmacêuticos comercializados globalmente em 2001, vários eram os primeiros de um novo grupo farmacológico ou os primeiros dentro de uma família de produtos (arquitetura) como, por exemplo, o antiinflamatório Celebrex[®], ou eram de outras terapias, como o Prilosec, o Procrit e o Lipitor, que foi clinicamente superior

Além das inovações relacionadas ao lançamento de um novo fármaco, apesar de superficialmente avaliado nesta pesquisa, a história relata (Achilladelis e Antonakis, 2001), que a força de *marketing* das grandes farmacêuticas é fundamental, pois entre os produtos de diferentes categorias, como os antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos, e os orientados para o consumidor, a imagem da marca continua a coexistir com o desempenho. Em casos como do Tylenol[®], da J&J, as vendas diretas ao consumidor dessa grande marca prevalecem sobre os genéricos em função do capital empresarial que proporciona a grande força da marca.

Outras marcas conseguiram estender significativamente seus ciclos de vida graças a constantes investimentos em pesquisa como, por exemplo a Aspirina[®] da Bayer que existe há mais de 100 anos e ainda lidera sua categoria. Isso acontece, em grande parte, porque testes clínicos demonstraram seu valor na prevenção de doenças cardiovasculares e novos estudos investigam seu potencial na prevenção do câncer e de outras moléstias.

6.2 A Intrigante Relação entre a Melhoria de Desempenho e a Manutenção dos Produtos Farmacêuticos Existentes

Em geral, a inovação tecnológica em novos “componentes” reforçam ou aceleram o desempenho dos produtos e provocam a criação de novos mercados com conseqüente substituição de empresas estabelecidas ou mesmo indústrias inteiras . Tal tendência foi demonstrada por Henderson e Clark (1990), e Christensen (1992, p. 88) na indústria do *Disk Drive*; no entanto, ela não foi plenamente confirmada na indústria farmacêutica, quando avaliada a partir da amostra dos antiinflamatórios estudados, principalmente quando analisamos, por exemplo, a evolução dos salicilatos, ilustrados na tabelas 05 e 06 nas páginas

74 e 75, mais especificamente o ácido acetilsalicílico, fármaco da arquitetura dos salicilatos apresentado na subseção 4.5.1.

Tal tendência, diferente dos pensamentos anteriores, é evidenciada em um outro grupo farmacológico à base de um novo conceito central (Henderson e Clark, 1990), a cortisona, hormônio natural presente na glândula adrenocortical, sintetizado quimicamente por Lewis, configurando uma inovação radical dentro da terapia dos antiinflamatórios, seguida por diversos derivados incrementais, vide tabela 06, subseção 4.5.2.

Nesse caso específico, apesar de verificarmos o fenômeno, também citado por Christensen (1992) em relação à melhoria de desempenho dos produtos em função das sucessivas inovações incrementais, gerando uma curva Curvas “S” (Foster, 1986), não podemos afirmar o mesmo em relação ao mercado e empresas farmacêuticas. Ao nos aprofundarmos ainda mais nos dados de vendas de produtos no mercado nacional comercializados entre 2000 e 2005 (Apêndice 04), verificamos que os produtos das primeiras inovações ainda persistentem e apresentam bons índices de vendas quando comparados com os outros produtos do mesmo grupo farmacológico e o mesmo acontece com a maioria das empresas que fizeram tais desenvolvimentos ao longo dos anos, conforme discutido na seção anterior.

Mais uma vez, o intrigante nessa pequena amostra é que as grandes empresas que realizaram tais inovações não destruíram as já existentes no setor, ou não foram sucumbidas pelas empresas subseqüentes, aquelas que realizaram as inovações posteriores dentro do mesmo grupo farmacológico. Esse fato que nos leva a questionar se existem, entre as grandes empresas farmacêuticas, fatores especiais que lhes permitem superar o Dilema da Inovação ou Modelo de Falha proposto por Christensen (1992, 2001).

Os dados desenvolvidos por Gallin *et al.* (1992), apresentados na tabela 21 e ilustrados no gráfico 09, que seguem, apresentam uma evolução de desempenho em “S”. Tal fato é analisado mais profundamente através da discussão das inúmeras tabelas nesta seção, construídas a partir da mesma base de dados e valores relacionados ao potencial farmacológico de alguns antiinflamatórios esteróides desenvolvidos por diferentes farmacêuticas ao longo dos 20 primeiros anos da trajetória do grupo farmacológico em questão. Esses dados permitem uma análise mais profunda desse fenômeno e demonstram,

resumidamente, a melhoria do desempenho dos fármacos promovida pelas diferentes inovações incrementais sobre uma mesma arquitetura inicial, a cortisona.

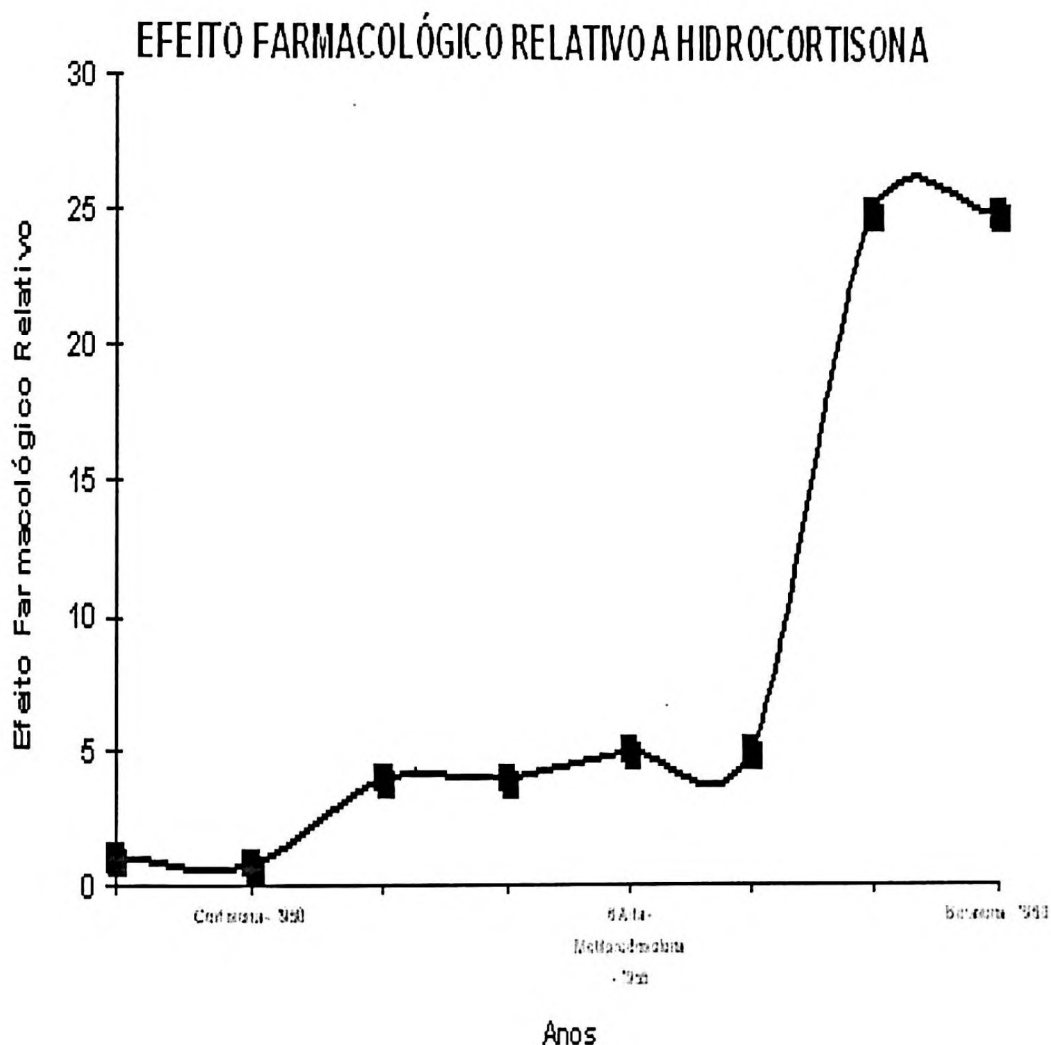
Tabela 21 – Atributos dos Corticosteróides Mensurados em Relação a Hidrocortisona

Fármaco Grupo Farmacológico (Corticóides)	Potência relativa a Hidrocortisona	Potência relativa a Retenção de Sódio	Dose Equivalente (mg) Aproximada	Duração da Ação	Patente (Ano)
Cortisona	0,8	0,8	25	curta	1952
Hidrocortisona	1	1	20	curta	1952
Prednisolona	4	0,8	5	Intermediária	1955
Predsona	4	0,8	5	Intermediária	1956
6alfa-Metilprednisolona	5	0,5	4	Intermediária	1956
Triamcinolona	5	0	4	Intermediária	1957
Dexametasona	25	0	0,75	Longa	1958
Betametasona	25	0	0,75	Longa	1960

Fonte: Adaptado de dados do Gallin *et al* (1992)

A tabela 21 apresentada e o gráfico 09, a seguir, formado por dados dos atributos desses, introduzem o leitor na discussão adiante, que aponta fatos interessantes relacionados impacto da a evolução da ciência e da no desempenho do produto ao longo do tempo.

Gráfico 09 - Efeito Farmacológico Relativo à Hidrocortisona



Fonte: Adaptado de dados do Gallin *et al* (1992)

A análise mais detalhada dos dados apontam uma taxa média de melhoria da potência farmacológica relativa à hidrocortisona de 1,1 vez por ano, entre 1939 e 1961, quando os fármacos estudados foram patenteados. Nota-se, também, uma acentuada redução do efeito colateral associada à retenção de sódio no organismo, efeito normalmente provocado pelos esteróides. E até o final do período, o fármaco mais novo analisado nesta amostra, a dexametasona, apresentou o valor 0 (zero) em relação a esse parâmetro, ou seja, não provocava retenção alguma de sódio no organismo.

E quando comparamos os dois primeiros fármacos do grupo dos antiinflamatórios esteroidais, o primeiro decorrente de uma inovação radical, a cortisona, patenteada inicialmente pela Merck & Co., em 1939, e o segundo resultado da primeira inovação incremental na mesma

arquitetura, a hidrocortisona, patenteada em 1952 pela Upjohn, 13 anos depois da inovação radical, nota-se que ocorrem pequenas melhorias em atributos ou parâmetros básicos dos produtos.

Tabela 22 - Impacto da Inovação Arquitetural no Desempenho da Cortisona x Hidrocortisona

<u>Atributos/ Parâmetros Básicos</u>	<u>Cortisona</u>	<u>Hidrocortisona</u>
Potência Farmacológica (Relativa à Hidrocortisona)	0,8	1
Retenção de Sódio (Efeito Colateral - Potência Relativa a Hidrocortisona)	0,8	1
Dose Aproximada Equivalente (mg)	25	20
Duração da Ação Antiinflamatória	Curta	Curta
Patente (Ano)	1939	1952

Fonte: Adaptado de dados do Gallin *et al* (1992)

Verifica-se, no entanto, em relação à potência farmacológica relativa à hidrocortisona, que houve uma variação mínima na potência entre os fármacos, ou seja, uma taxa de 0,015 incrementos por ano, o equivalente a 25% de melhoria em 13 anos neste primeiro período. Variação pequena também é observada em relação à redução da dose eficaz (mg) e à redução da taxa de retenção de sódio, tais resultados refletem a pequena melhoria de desempenho geral entre os dois fármacos no período analisado, possivelmente reflexo da tecnologia de desenvolvimento disponível na época, observado também no primeiro segmento do gráfico 09 na forma de “S”.

Paralelamente ao exposto, nota-se, na tabela 23, a seguir, acrescida do parâmetro preço médio e que faz uma comparação entre os extremos do grupo farmacológico, num período de apenas 10 anos, os avanços científicos e tecnológicos permitiram inovações que reduziram em 2.666% a dose equivalente aproximada, expressa em miligramas, ingerida para a obtenção dos efeitos farmacológicos esperados.

Tabela 23 - Impacto da Inovação Arquitetural no Desempenho da Hidrocortisona x Betametasona

Atributos/ Parâmetros Básicos	Hidrocortisona	Betametasona
Potência Farmacológica (Relativa à Hidrocortisona)	1	25
Retenção de Sódio (Efeito Colateral – Potência Relativa à Hidrocortisona)	1	0
Dose Aproximada Equivalente (mg)	20	0,75
Duração da Ação Antiinflamatória	Curta	Longa
Patente (Ano)	1952	1962
Preço Médio (R\$)*	5,35	15,71

* Mercado brasileiro – Fonte: ABCFarma Abril/ 2006 e DEF 2005/ 2006-11-02

Média de preços calculada entre produtos injetáveis na forma de ampolas estéreis de dose única, distribuídas por diferentes empresas Nacionais e Globais, como a União Química, Ariston, Cifarma e Schering-Plough.

Fonte: Adaptado de dados do Gallin *et al* (1992)

Em contrapartida à redução acentuada da dose necessária, verifica-se um aumento significativo na duração da ação farmacológica esperada, partindo da curta duração, no caso da hidrocortisona, para longa, quando foi administrada a dexametasona, fármaco decorrente de uma das últimas inovações incrementais no grupo dos esteróides. Tais melhorias foram seguidas do aumento de 3 vezes no preço médio para o consumidor final no mercado e terapia relacionada a problemas inflamatórios no sistema respiratório, sem ter sido levado em conta neste ponto a forma farmacêutica envolvida.

Nas duas comparações entre os dois extremos do grupo de fármacos analisado, ou seja, a comparação entre a dupla cortisona/ hidrocortisona, início do grupo, e a dupla dexametasona/ betametasona final, percebe-se que houve, de um modo geral, uma considerável melhoria no desempenho do produto gerando então uma linha ingreme entre as duas pontas do “S”.

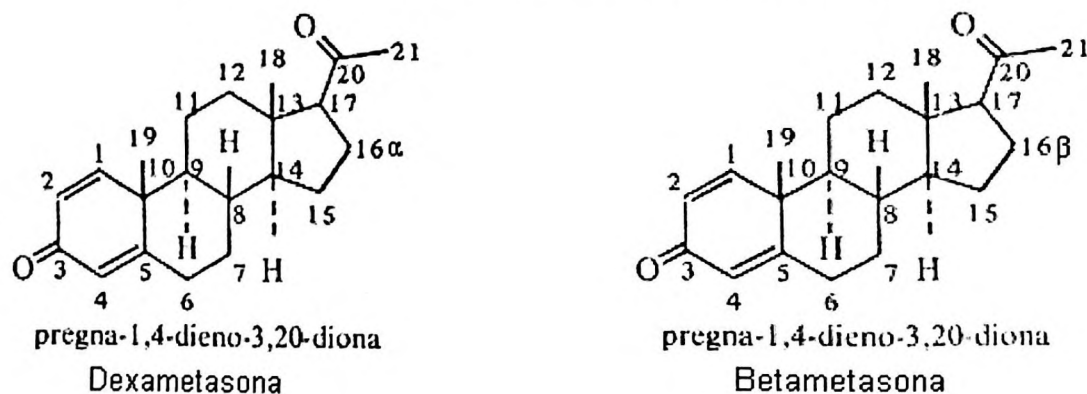
Comparando, por outro lado, as duas últimas inovações incrementais, ou de “componentes” realizadas, ou seja, a dexametasona e betametasona, que representam o final do período analisado, verifica-se que não houve nenhuma alteração no desempenho dos fármacos em si (tabela 25), nenhum atributo foi melhorado em função do tempo, refletindo o observado no extremo oposto da trajetória no caso da cortisona e hidrocortisona.

<u>Atributos/ Parâmetros Básicos</u>	<u>Dexametasona</u>	<u>Betametasona</u>
Potência Farmacológica (Relativa à Hidrocortisona)	25	25
Retenção de Sódio (Efeito Colateral - Potência Relativa à Hidrocortisona)	0	0
Dose Aproximada Equivalente (mg)	0,75	0,75
Duração da Ação Antiinflamatória	Longa	Longa
Patente (Ano)	1962	1962

Fonte: Adaptado de dados do Gallin *et al* (1992)

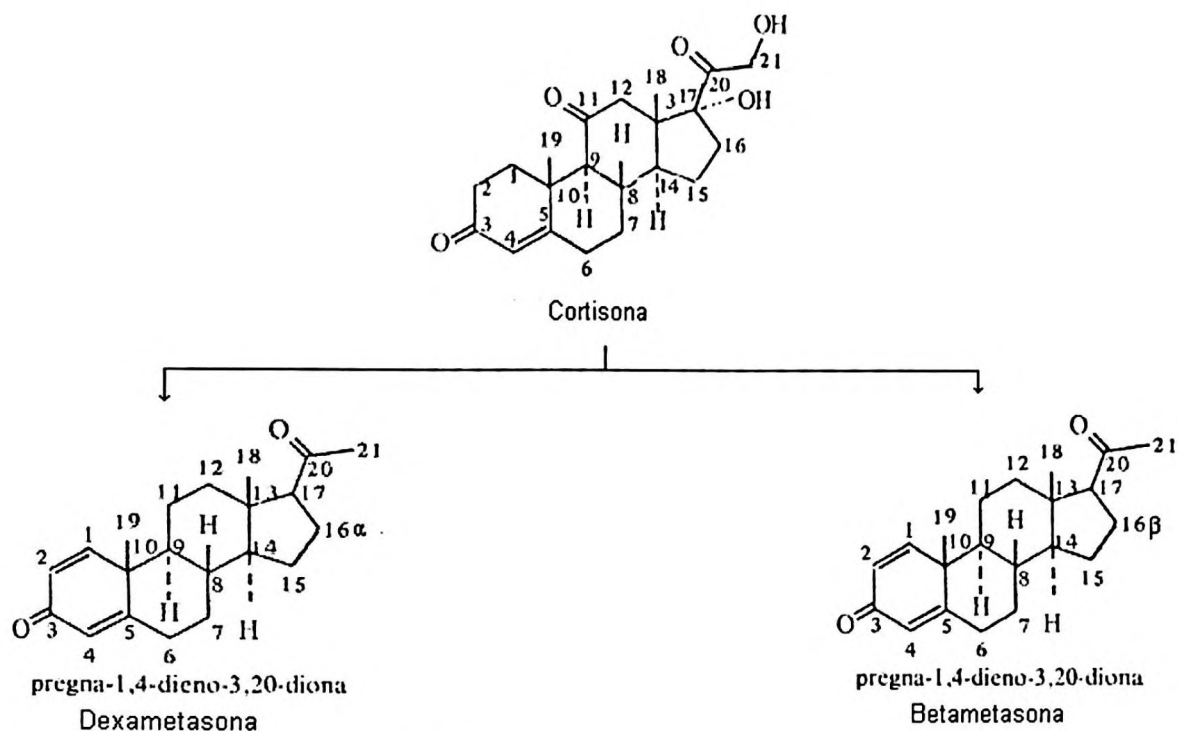
Observa-se, penetrando ainda mais fundo na arquitetura da molécula do fármaco, que um pequeno incremento na conformação arquitetural, na posição 16 da molécula, (figura 27), permitiu a geração de moléculas estruturalmente análogas, no caso, a conformação 16 α para a dexametasona, patenteada pela empresa francesa Chimiothér, e 16 β na betametasona, patenteada pela Merck & Co. (Apêndice 01), com lançamento de dois novos produtos¹⁰ no mercado em diferentes momentos, mas num curto espaço de tempo.

Figura 27 - Estrutura Molecular da Dexametasona e Betametasona



¹⁰ Produtos com diferentes formas e apresentações farmacêuticas.

Figura 28 – Inovações Incrementais sobre uma mesma Arquitetura e Conceito Central

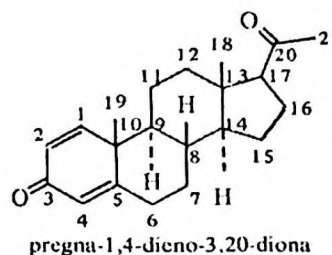
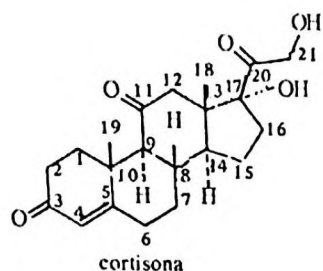


Fonte: Adaptado de Korolkovas e Burckhalter (1989)

Na mesma linha, Rodig (1970, p. 882) havia demonstrado também que a inclusão de grupos funcionais (tabela 26) em diferentes posições da molécula da cortisona (arquitetura básica), promovia consideráveis mudanças nos atributos dos produtos finais. Observa-se, por exemplo, que a inclusão do grupo funcional 6a-F, ou seja, a introdução de um átomo de Flúor na posição 6 da molécula da cortisona, seguida da introdução de uma ligação dupla entre os carbonos da posição 1 e 2 da mesma molécula (figura 28), altera a estrutura molecular, criando uma nova interação entre a chave (fármaco) e a fechadura (receptor), resultando em uma melhor interação ou encaixe dos “componentes”, com aumento considerável da potência antiinflamatória da nova conformação estrutural.

Tabela 25

Esteróides adrenocorticais antiinflamatórios



Nome oficial	Nome comercial	Nome químico
cortisona	Acetato de Cortisona Rino Cortison	17 α ,21-diidroxi-pregna-4-eno-3,11,20-triona
hidrocortisona (cortisona)	Flebocortid Locoid	11 β ,17,21-triidroxi-pregna-4-eno-3,20-diona
prednisona	Dacortin Meticorten	17 α ,21-diidroxi-pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona
prednisolona	Deltacortril Hidrodecortancil Meticortelona Sintisone	11 β ,17,21-triidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
metilprednisolona	Depo-Medrol Solu-Medrol	11 β ,17,21-triidroxi-6 α -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
fluocortolona	Ultralan Ultraproct	6 α -flúor-11 β ,21-diidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
parametasona	Haldrona Monocort	6 α -flúor-11 β ,17,21-triidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
dexametasona	Decadron Decadronal Dectancil Deltafluorene Deltasol Deronil Maxidex	9-flúor-11 β ,17,21-triidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
betametasona	Beben Bebyderm Betnelan Betnesol Betnovate Celestone Celestoderm Derموval Diprosone Diprosan Sensitex	9-flúor-11 β ,17,21-triidroxi-16 β -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
triancinolona	Ledercort Omcilon	9-flúor-11 β ,16 α ,17,21-tetraidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
difluocortolona	Nerisona Temetex	6 α ,9-diflúor-11 β ,21-diidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona
fluocinolona	Drologen Fluocinolona Synalar	6 α ,9-diflúor-11 β ,16 α ,17,21-tetraidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

Fonte: Adaptado de Korolkovas e Burckhalter (1989).

Tabela 26

Efeito de substituintes sobre a atividade dos esteróides adrenocorticóides

Grupo funcional	Fator de aumento da deposição de glicogênio	Fator de aumento da atividade antiinflamatória	Efeito sobre o sódio urinário ^d	Fator de aumento da atividade anti-reumática
6 α -F				1,9
9 α -F	10	7-10	+++	4,9
9 α -Cl	3-5	3	++	
9 α -Br	0,4 ^b		+	
12 α -F	6-8 ^c		++	
12 α -Cl	4 ^c			
1-desidro	3-4	3-4	-	2,8
6-desidro	0,5-0,7		+	0,9 ^d
2 α -CH ₃		1-4	++	
6 α -CH ₃	2-3	1-2	---	0,9 ^d
16 α -OH	0,4-0,5	0,1-0,2	-----	0,3
16 α -CH ₃				1,6
16 β -CH ₃				1,3 ^d
16 α ,17 α -OC(CH ₃) ₂				0,6 ^d
 -O				
17 α -OH	1-2	4	-	0,3 ^d
17 α -OCOCH ₃				0,3 ^d
21-CH ₃				
21-OH	4-7	25	++	
21-F	2	2	--	0,2 ^d
21-desoxi				

^a+ = retenção; - = excreção.

^bnos 1-desidrosteróis este valor é 4.

^cna presença de grupo 17 α -OH este valor é < 0,01.

^dduas observações ou menos.

Fonte: O. R. Rodig, "Steroids I. The adrenal cortex hormones", in A. Burger, Ed., *Medicinal Chemistry*, 3rd ed., Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 878-899.

Fonte: Adaptado de Korolkovas e Burckhalter (1989)

Em alguns casos, as inovações incrementais geradas por pequenas alterações na estrutura molecular da arquitetura base da cortisona permitiram melhorias agressivas em relação aos atributos dos produtos em diferentes formas de aplicação. Gallin *et al.* (1992) apresentaram, nesse contexto, um considerável avanço da potência em relação à fluocinolona entre diferentes esteróides de aplicação tópica em humanos, conforme tabela 28. Percebe-se que houve uma melhora de 625 vezes entre a beclometasona com potência relativa de 0,8 e o dipropionato de beclometasona com potência relativa de 500, e uma melhora de 138% entre dois fármacos praticamente análogos, o propionato de beclometasona e o dipropionato de beclometasona.

Tabela 27 - Potência de alguns esteróides de aplicação tópica

<u>Fármaco</u>	<u>Atributo</u> <u>Potência Relativa</u>
Cortisona	0,1
Dexametasona	0,8
Triancinolona	0,01
Triancinolona- 16, 17 – acetonida	100,0
Beclometasona	0,8
Beclometasona-17-propionato	360,0
Beclometasona-17, 21 – dipropionato	500,0

Fonte: Adaptado de dados do Gallin *et al* (1992)

6.3 O Aumento da Especificidade dos Produtos e os Novos Mercados

A especificidade dos fármacos foi outro atributo que parece ter evoluído com as inovações radicais, arquiteturas e incrementais, nota-se, através da tabela 29 e do gráfico 11, o avanço desse atributo em relação às diferentes trajetórias tecnológicas para a terapia genérica de antiinflamatórios, dividida em subterapias, ou submercados em um mercado maior. Nessa análise, verifica-se que, no início, a maioria dos salicilatos era aplicado para todas as subterapias, mesmo porque o avanço científico da época não permitia tal categorização. Logo, os produtos eram utilizados genericamente para todos os processos inflamatórios, dores e febres. Com o avanço científico, aumentou a capacidade de diagnóstico, visualização dos efeitos dos produtos e conseqüente especialização dos mesmos, culminando nos derivados dos mais recentes imunossuppressores desenvolvidos a partir da biotecnologia e dos derivados dos inibidores da COX-2, os coxibes.

O avanço da ciência permitiu, então, o desenvolvimento de fármacos cada vez mais específicos, o que proporcionou diferentes vantagens às empresas inovadoras, além do maior retorno financeiro. Percebemos isso se compararmos, por exemplo, duas inovações arquiteturas recentes, uma decorrente da tecnologia baseada na química farmacêutica tradicional e outra da biotecnologia, que permitiram o desenvolvimento dos

produtos, Celebrex^{®11} e Enbrel[®], respectivamente, dois produtos atendendo subterapias mais específicas (tabela 29).

Geralmente, é comum às duas tecnologias o fato dos fármacos destinados às subterapias apresentarem um menor índice de rejeição. No entanto, enquanto as pequenas moléculas, no caso o celecoxib (Celebra[®]), exigem um processo de desenvolvimento de três a quatro anos na fase pré-clínica, os produtos biológicos, por exemplo etanercept (Enbrel[®]), necessitam de um prazo significativamente menor. Além disso, a relação de sucesso de desenvolvimento envolvendo as duas tecnologias varia significativamente, pois, em geral, a taxa de sucesso de fármacos à base da biotecnologia é de um sucesso em quatro tentativas e, no caso das pequenas moléculas desenvolvidas a partir de outras tecnologias da química farmacêutica tradicional, é de um sucesso a cada dez tentativas. (Kotler e Simon, 2004)

¹¹ Celebrex[®] é o nome dado no Mercado Americano, tal produto é comercializado no Brasil com a marca Celebra[®] da Pfizer.

Tabela 28 – Especificidade genérica dos antiinflamatórios

Terapia	1870	1890	1936	1955	1960	1966	1965	1965	1970	1999	2002
	Salicilatos	Pirazolona	Ác. Arbutírico	Ác. Aminoarilcarboxílico	Ác. Arilacético	Pirazole	Ác. Arilcarboxílico	Ác. Arilpropiónico	Tiazinocarboxamida	Coxibes	Inibidor TNF
Artrite Reumatóide	X	X	X	X	X			X	X	X	X
Febre Reumática	X										
Osteoartrite	X	X	X	X	X			X	X		
Artrite Psoriática	X										X
Reumatismo Polidrómico	X										
Lupo Eritematoso	X										
Espondilite Anquilosante	X	X			X			X	X		
Artrite Gotosa Aguda	X	X			X						
Dismenorréia	X			X	X			X			
Artrite Crônica Juvenil	X							X	X		
Relaxante Muscular	X					X		X			
Dor de Cabeça Moderada	X			X	X	X					
Dor de Dente	X			X							
Pós Cirurgia	X			X				X			
Pós Parto	X			X							
Mialgia	X										

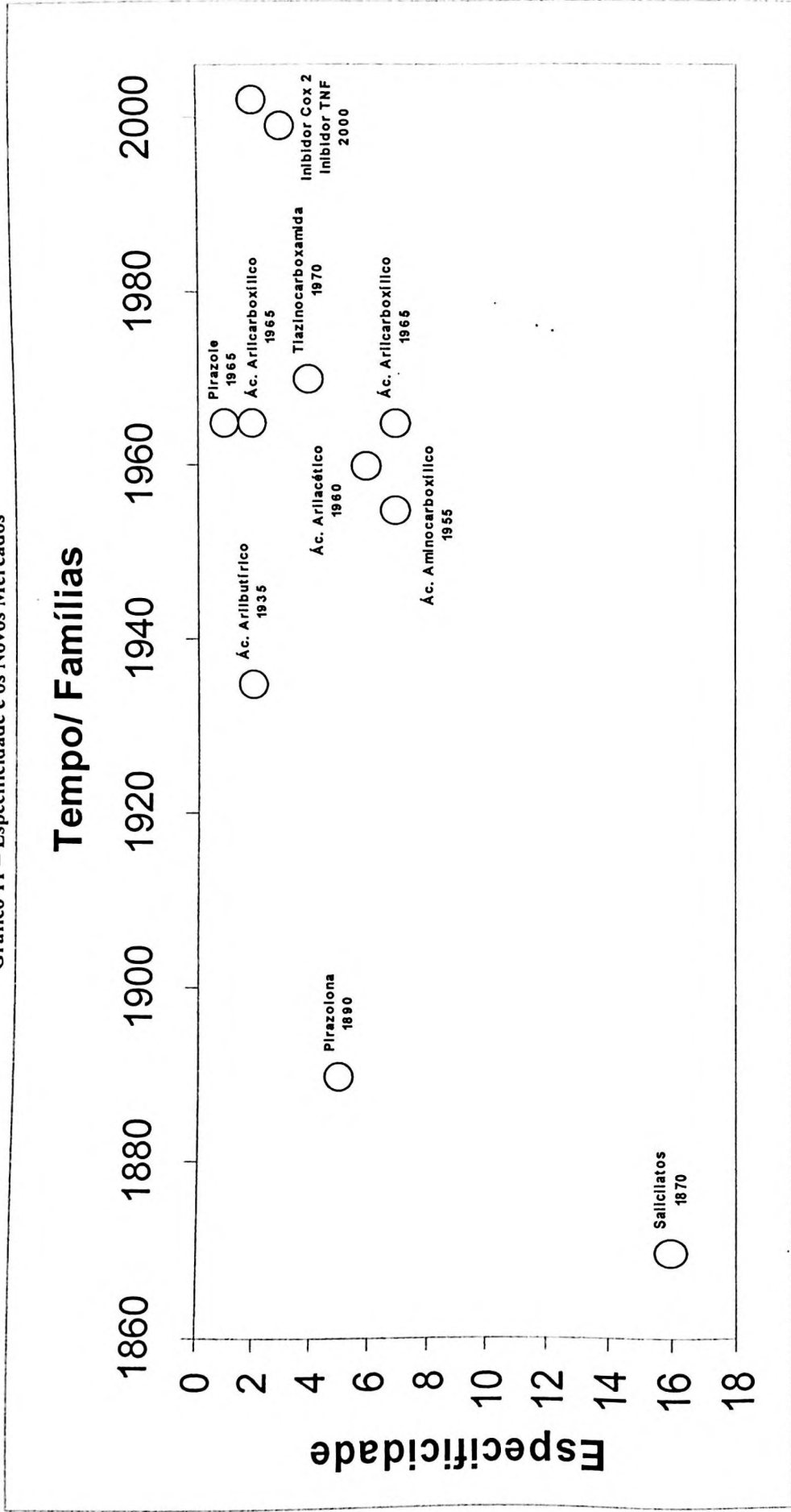
Fonte: Adaptado dos Dados do Apêndice 05

O aumento da especificidade foi seguido do aumento dos preços para o consumidor final. Embora possa parecer tecnicamente infundado em função de mercados e processos de fabricação envolvidos, verificamos esse aumento quando comparamos uma dose do produto Enbrel[®] distribuído no Brasil pela Wyeth, veiculado na forma de frasco-ampola injetável contendo 25 mg de etganercepte, com uma dose de ácido acetilsalicílico, genérica, na forma de comprimidos de 100 mg, o produto de última geração desenvolvido a partir da biotecnologia custa R\$ 1.150,00 a dose, 7.186 vezes o preço final do produto da primeira geração, R\$ 0,16.

Quanto à capacidade produtiva, no entanto, a relação inverte-se e as pequenas moléculas levam vantagem, em função da limitação das empresas farmacêuticas em produzir grandes moléculas. O Enbrel[®], por exemplo, teve uma quebra de US\$ 200 milhões na estimativa de vendas globais, não atingindo a meta de US\$ 1 bilhão por ter enfrentado problemas de fornecimento em 2002.

Por outro lado, os fármacos direcionados a nichos de mercado, ou seja, subterapias específicas, apresentam um melhor retorno sobre os investimentos que os produtos de massa, pois seu modelo direcionado apresenta uma relação custo/ benefício muito melhor. Isso porque a força de *marketing* pode ser menor no caso dos produtos de nicho em função do menor número de médicos especializados que podem ser atingidos por uma menor equipe de vendas (propagandistas). Ao contrário, no caso do produto destinado ao mercado de massa, como o Celebrex[®], a força de vendas precisa ser significativamente maior, entre o Enbrel[®] e o Celebrex[®] a relação entre os dois foi de 100 para 4.000 propagandistas.

Gráfico 11 – Especificidade e os Novos Mercados



Fonte: Adaptado dos Dados do Apêndice 01

Outra vantagem dos produtos “customizados” e mais especializados está no tamanho reduzido do grupo de pacientes a serem atendidos, extremamente motivado a buscar inovações para a cura de casos específicos, e mais facilmente encontrado, em alguns casos, até mesmo pela Internet. Além da vantagem associada à distribuição do produto, tem-se a dispensa de alguns intermediários em função do aumento da especificidade do fármaco, geralmente distribuídos diretamente em hospitais e clínicas entre os médicos especializados. Apesar de serem produtos, em grande parte, inovadores, os provenientes das duas tecnologias podem atingir preços mais elevados. No entanto, o da biotecnologia Enbrel[®], por exemplo, além de não possuir concorrentes genéricos mais baratos, não enfrenta grandes barreiras para o reembolso em países desenvolvidos e a maioria das empresas oferece programas de acesso gratuito para pacientes não segurados.

No entanto, apesar das inúmeras vantagens dos novos produtos e mercados para a farmacêutica, mais uma vez, contrariando os pesquisadores que estudaram o fenômeno tradicional Schumpeteriano e as características “destruidoras” da inovação, entre eles, Henderson e Clark (1990), Christensen (1992), verificamos que os novos produtos analisados frente aos dados de mercado atual e dados históricos, revelam que os novos produtos e mercados não substituem os existentes. Mais interessante é que as empresas envolvidas com o velho e no novo são as mesmas grandes empresas que, a princípio, iniciaram ou participaram diretamente ou indiretamente em função da genealogia promovida pelas F&As das inovações radicais, arquiteturas ou incrementais realizadas no passado e no presente.

6.4 As Inovações Modulares Promovem Aumento de Desempenho ou Geram Atributos nos Produtos Antiinflamatórios?

E as grandes e pequenas farmacêuticas contam ainda com o artifício da inovação modular, conforme a matriz de categorização criada por Henderson e Clark (1999) e adaptada para a aplicação neste estudo, aquela que a princípio não altera em nada os conceitos centrais existentes, somente associa fármacos de diferentes ou de mesmo conceitos centrais em um único produto, gerando novos medicamentos ou módulos a partir de fármacos existentes, conforme ilustrado na figura 28, a seguir.

Figura 28 - Classificação de Inovações dos Antiinflamatórios – Inovação Modular
Conceitos Centrais

		Reforça	Inverte ou Altera Tudo
Componentes (Fármacos)	Pequena Alteração	<u>Incremental</u> Desenvolvimento de novos fármacos dentro da mesma família	<u>Modular</u> Associações de fármacos de diferentes conceitos centrais em um mesmo produto Por exemplo: AINE + Esteróide AINE + AINE
	Alteração	<u>Arquitetural</u> Desenvolvimento de novas famílias de fármacos baseadas em novas arquiteturas (estruturas químicas básicas)	<u>Radical</u> Desenvolvimento de antiinflamatórios com base em novos mecanismos de atuação – novo conceito central

Fonte: Adaptado de Henderson e Clark (1990)

As grandes empresas farmacêuticas globais apresentam dados sobre o custo do desenvolvimento de um novo medicamento que se aproximam de US\$ 1 bilhão. Esses valores, inicialmente, tornam o processo de desenvolvimento de novos produtos na indústria farmacêutica uma forte barreira de entrada, pois, antes mesmo da ausência do capital, “psicologicamente” inibem as empresas de âmbito nacional em diferentes países em desenvolvimento, gerando uma situação e um sentimento de incapacidade entre essas empresas menores e os governos desses países. No entanto, mesmo as empresas globais com a intenção, a princípio, de aumentar o desempenho dos produtos e, por vezes, seus portfólios utilizam inúmeras estratégias de menor custo de desenvolvimento associadas à inovação modular que geram produtos, geralmente distribuídos nos países em desenvolvimento, onde as legislações sanitárias são mais brandas (Kotler e Simon, 2004).

Essa dose de criatividade, também, é utilizada por empresas menores para o desenvolvimento de novos produtos, ultrapassando, assim, essa barreira de entrada, apoiada na inovação modular para lançar produtos formados pela combinação de fármacos diferentes, pertencentes a mesma ou a diferentes grupos farmacológicos, por exemplo, os analgésicos, Cristina[®] da Schering-Plough, Saridon[®] da Roche e Cibalena[®] da Novartis, e os antiinflamatórios de uso tópico como o Losalen[®] da Novartis, formado pela associação do ácido salicílico e da hidrocortisona.

Não se trata de inovação de segunda categoria, mas de uma inovação em um grupo farmacológico já estabelecido, gerando produtos, entre eles, alguns *blockbusters*, que promovem faturamento global superior a US\$ 1 bilhão.

6.5 Resumo

Embora algumas evoluções não estejam graficamente representadas neste estudo, pode-se afirmar que nem todas as inovações significantes na tecnologia de “componentes” ocorridas nas empresas farmacêuticas de antiinflamatórios promoveram o reforço esperado dos atributos dos produtos, de maneira a acelerar os impactos positivos na trajetória de desempenho das empresas estabelecidas. Exemplo disso é o caso do Vioxx[®], recentemente recolhido do mercado por deficiências no produto, prejudicando a trajetória da Merck & Co..

Os dados analisados nos parágrafos anteriores ilustram como os valores de diferentes atributos de produtos podem variar ao longo do tempo em um mesmo grupo que abrange diferentes mercados ocupados. Essa observação sugere uma modificação do Modelo de Curva “S” para a formulação da estratégia de inovação tecnológica proposta na revisão da literatura, capítulo 2, por Foster (1986) e Christensen (1992).

As propostas baseadas nas observações desta seção apresentam diferentes pontos. Primeiro, nota-se que o desempenho do produto pode ser medido em diferentes atributos e parâmetros. No entanto, conduzem o produto a aplicações de mercado na mesma terapia. Dessa forma, este estudo, construído sobre o trabalho de Henderson e Clark (1990), pode, agora, aprofundar a proposição inicial e demonstrar que as inovações que, a princípio, poderiam destruir competências internas, não analisadas neste trabalho, realizadas no nível de componentes envolvendo inovações incrementais, em um sistema relacionado à inovação arquitetural, ou em ambos os níveis, no caso da inovação radical, não afetam consideravelmente as empresas da indústria farmacêutica.

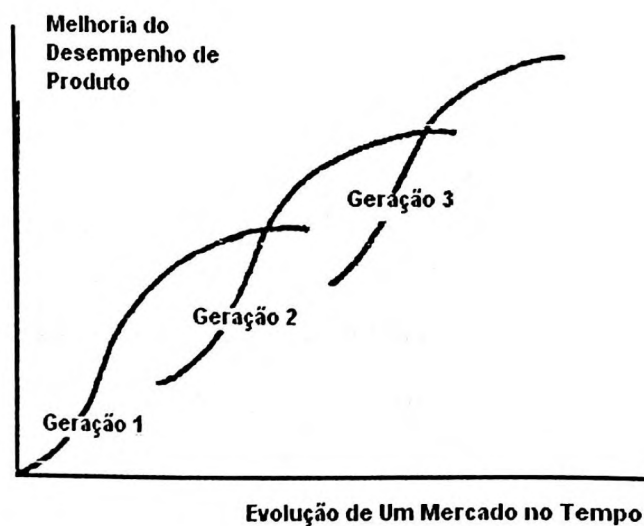
Nas empresas farmacêuticas de antiinflamatórios, de forma provocante, observa-se que a maioria das inovações arquiteturais e incrementais patenteadas foi realizada por empresas que não repetiram a façanha inúmeras vezes, a princípio mesmo tendo o conhecimento

tecnológico para tal, pois necessitaram do conhecimento inicial para a realização do incremento ou desenvolvimento de uma nova arquitetura.

Verifica-se que os grupos farmacológicos surgiram e cresceram, no caso avaliado, paralelamente, ocupando diferentes formas de aplicações e subterapias dentro de uma mesma terapia maior. No entanto, os produtos e mercados dos grupos farmacológicos não são exatamente similares, e o desempenho de uma nova trajetória arquitetural apesar de exceder, às vezes, a taxa de melhoria demandada pelos mercados estabelecidos, não se pode afirmar que a nova arquitetura, depois de completamente desenvolvida em escala comercial para as mesmas e novas aplicações pode invadir e capturar aplicações já estabelecidas.

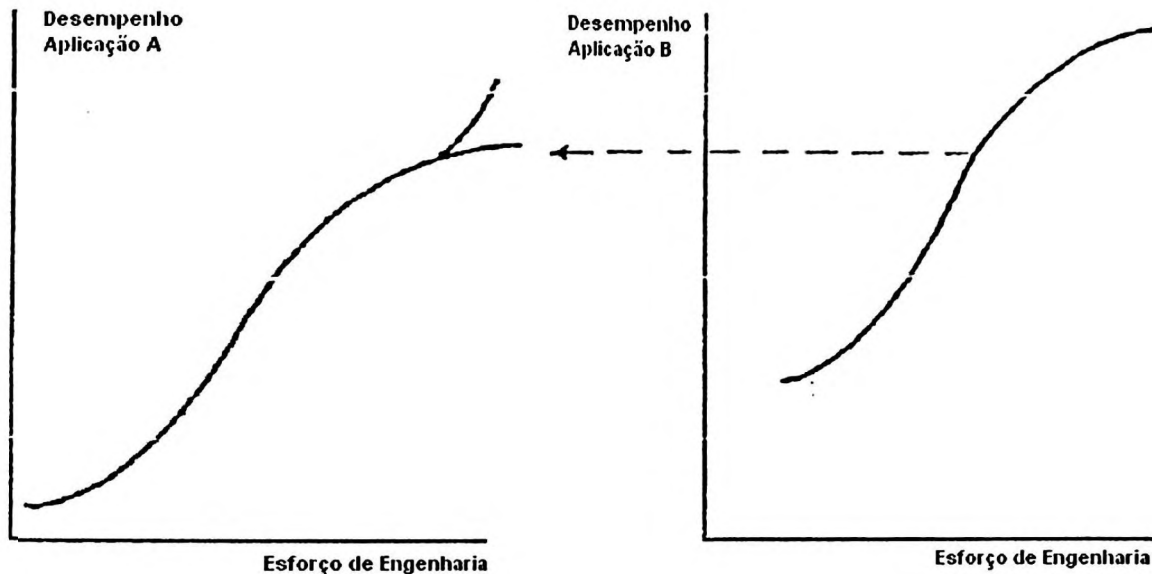
O modelo tradicional de Curva “S” proposto por Foster (1986), quando aplicado à situação em que as novas tecnologias são inicialmente utilizadas em novas aplicações e grupo farmacológico excedendo o desempenho demandado pelo mercado, leva a curva da nova tecnologia para a lateral (figura 30), sucumbindo as empresas que permaneceram na tecnologia anterior. No entanto, isso não ocorre, a princípio, no setor analisado através das amostras coletadas, pois as mesmas, de certa forma, participam, na maioria das vezes, das duas curvas tecnológicas, a velha e a nova.

Figura 29 – Evolução das Curvas S para um Mercado Existente



Fonte: Adaptado de Christensen (1992)

Figura 30 – Evolução das Curvas S para Novos Mercados Concorrentes



Fonte: Adaptado de Christensen (1992)

Possivelmente, o fator relacionado à participação das grandes empresas nas diferentes curvas tecnológicas é um dos processos que permitem a replicação do sucesso discutido por Christensen (1997). Esse processo promove a sustentabilidade a longo prazo das empresas, que utilizam ainda uma ampla gama de estratégias alavancadas pela inovação tecnológica e vão além, envolvendo, principalmente, o gerenciamento de *portfolio* de produtos, franquias¹² e terapias, melhor discutido no capítulo seguinte.

¹² O assunto franquias, apesar de apresentar uma importante estratégia para as empresas farmacêuticas globais, não foi avaliado com profundidade neste estudo, principalmente porque não acessamos e analisamos com profundidade dados internos das empresas.

7 AS ESTRATÉGIAS DE MERCADO ALAVANCADAS PELAS DIFERENTES INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS

As grandes empresas do setor farmacêutico desfrutaram, por muitas décadas no pós guerra, daquilo que parecia ser uma blindagem aos diferentes ciclos de negócio movidos pelas inovações e necessidades sociais. No entanto, a evolução científica trouxe a biotecnologia e promoveu uma pressão sem precedentes, associada ao declínio da produtividade do modelo tradicional de P&D, o longo prazo para retorno dos investimentos e um grande número de expirações de patentes.

Alguns produtos farmacêuticos AINEs que geraram, em seu total, faturamento na ordem de R\$ 1,7 milhões de vendas no Brasil, conforme ilustrado no Apêndice 04, perderam sua exclusividade de mercado no período compreendido entre 2000 e 2004. Essa tendência, avaliada na pesquisa e generalizada às outras terapias, abalou o setor, principalmente as empresas que não estavam preparadas ou aquelas que não possuíam uma grande diversidade do *portfolio* de produtos e de terapias.

Neste capítulo, a fim de discutirmos com mais propriedade o impacto relacionado à tendência apresentada, integramos os dados do mercado nacional, principalmente os coletados através do DEF 2005/ 2006 e Revista ABCFARMA Abril 2006, às informações da *World Health Organization (WHO)/ International Classification of Diseases (ICD) (2006)*, *The Merck Index 12nd and 13rd Edition* e também do DEF 2005/2006 para a definição e classificação dos produtos e das principais terapias correspondentes, adaptadas para termos atuais e comerciais utilizados no mercado brasileiro¹³.

Tais dados, correspondentes a uma pequena amostra do mercado global, principalmente das 14 maiores farmacêuticas globais, conforme classificação da OECD (Apêndice 05) referente ao ano de 200x, foram organizados em uma tabela introdutória do assunto, tabela 30, a seguir, que reúne também 846 produtos ou marcas (Apêndice 04), distribuídas em 19 terapias específicas e 1 genérica, denominada outros, que nos permitem avaliar a relevância da

¹³ O mercado brasileiro representa em termos de faturamento, xxx% do mercado global, no entanto, segundo Pinto (2004) a diversidade de produtos e terapias corresponde a diversidade encontrada nos outros principais mercados mundiais, Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália.

tendência associada à estratégia de gerenciamento do *portfolio* de terapias adotadas para a sustentação das grandes farmacêuticas a longo prazo.

Tabela 30 – Portfolio de Terapias por Empresas Globais no Brasil

Terapias	Novartis	Roche	Merck Sharp&Dohme	Aventis Sanofi	Bayer	Eli Lilly	Pfizer & Pharmacia	J&J Jansen	Bristol MyersSquibb	Abbott	Schering Plough	Glaxo	Boehringer	Wyeth	Total
Antiinflamatório	19	6	2	11	2		11	3	5	5	16	5	4	1	90
SNC	21	10	4	15	1	4	6	13	3	18	3	11	3	3	115
Cardiovascular	23	6	12	8	2	1	14	2	12	11	2	3	9	1	106
Aparelho Digestivo	3	1	1	5			4	5	1	3	1	8	2		34
Anti Histamínico	3			1			4	1	1	1	2	1	1		15
Hormônio	6			2		1	4	4			1		1	13	32
Ap. Esquelético	5	1	1	3		2				1					13
Sangue				17	1			1		1				1	21
Antibiótico	16	11	5	15	4	2	25	9	13	12	8	11	1	2	134
Obstetria	3						2								5
Imunossupressor	4	2						2		1		1		1	11
Aparelho Respiratório	9		1	6			1		1	5	4	8	8		43
Antineoplásico	11	6	3	2		2	12	1	13		2	5		1	58
Relaxante Muscular	2			2						1					5
Antidiabetes	2	1		3	1	2	2			1		2	1		15
AIDS		5	2						2	2		5			16
Vitaminas		10		4				2		2	1	1	1	1	22
Vacinas			6	20								13		2	41
Disfunção Erétil					1	1	2			1					5
Outros	10	6	4	8			10	2	3	9	5	6	2		65
Total	137	65	41	122	12	15	97	45	54	74	45	80	33	26	846

Fonte: O autor com dados referentes ao IMS Health 2001-2005 Brasil; DEF 2005-2006; Revista ABCFARMA Abril 2006.

Podemos observar, por exemplo, entre os antiinflamatórios comercializados no Brasil pelas grandes farmacêuticas (Apêndice 04, base para a mesma tabela), produtos decorrentes da última evolução tecnológica, a biotecnologia, como o Enbrel® e o Remicade®, que correspondem à primeira geração de sucessos de vendas lançadas no início deste século. No entanto, todos os produtos estão envelhecendo, ou seja, terão as patentes “quebradas”, sendo que as empresas continuam com uma urgente necessidade de renovar cada vez mais seus *portfolios*.

7.1 A Diversificação como Fator Decisivo para o Sucesso das Empresas Farmacêuticas

A Merck, por exemplo, juntamente com a Sharp & Dohme, apesar de comercializar apenas 2 antiinflamatórios no mercado local, ocupa, com o seu *portfolio* de produtos, 80% das terapias específicas consideradas no estudo (Tabela 30), excluindo a terapia outros e, mesmo assim, sofreu, em suas franquias cardiovascular e gastrointestinal, os efeitos de muitas expirações de patentes de 2000 a 2005 (Kotler e Simon, 2004). Isso demonstra que o fenômeno da expiração de patentes tem ficado cada vez mais acentuado em relação ao século passado, quando já era responsável por arruinar empresas.

Na terapia de antiinflamatórios, a antiga Syntex, por exemplo, depois de perder a exclusividade sobre o AINE naproxeno, foi adquirida pela Roche em 1994, que, por sua vez, foi gravemente afetada pela expiração da patente do Valium (diazepam), seu produto de maior sucesso (Kotler e Simon, 2004).

O gerenciamento de *portfolios*, ou seja, a atuação em várias terapias é, segundo Kotler & Simon (2004), uma das principais estratégias adotadas pelas grandes farmacêuticas para manterem-se entre as 20 primeiras posições durante décadas, conforme apresentado no apêndice 04.

Esses dados coletados entre as 14 maiores empresas farmacêuticas globais que comercializaram produtos no Brasil (Apêndice 04) entre 2005 e 2006 reforçam, ao menos através dos dados brasileiros, a afirmação de Kotler e Simon (2004) de que a diversificação reduz consideravelmente os riscos de depender de uma ou duas áreas terapêuticas, pois pelo menos 78%, ou seja, 11 das grandes empresas entre as 14 avaliadas nesse contexto, comercializaram produtos em mais 50% das principais terapias consideradas no estudo, conforme apresentado na tabela 31.

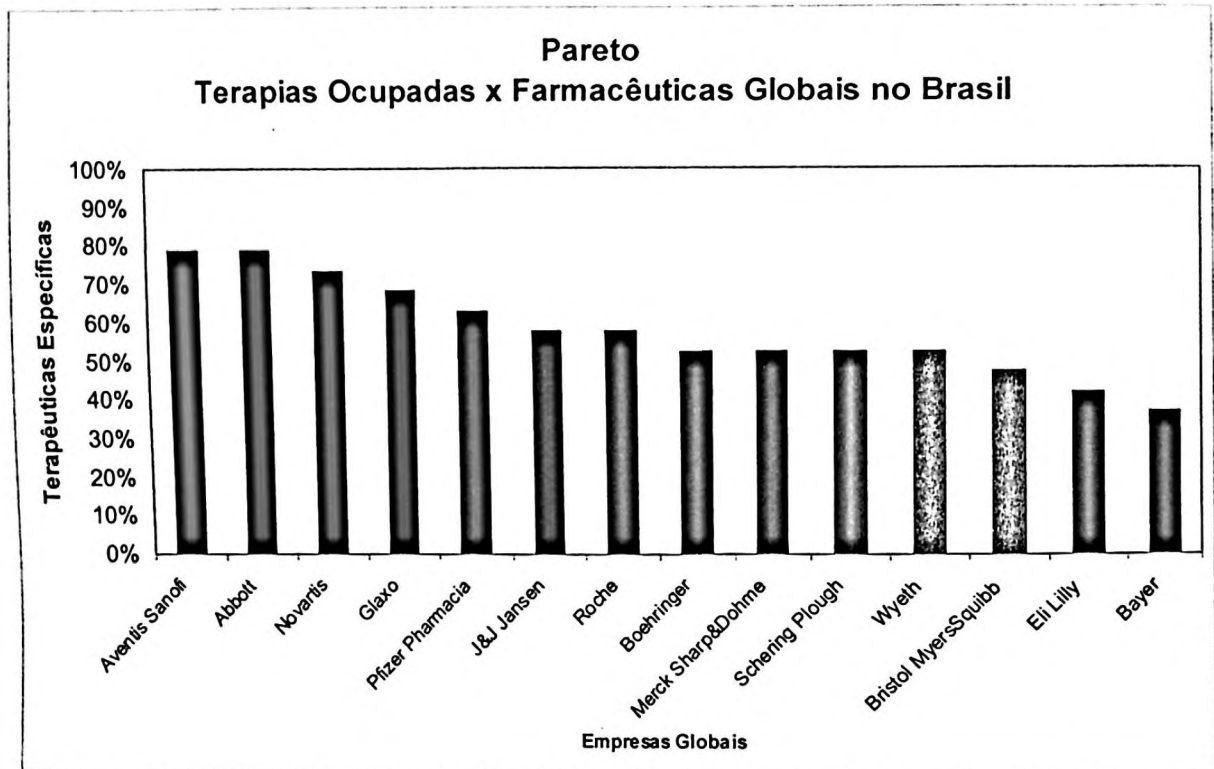
Tabela 31 - Terapias Específicas Ocupadas pelas Farmacêuticas Globais no Brasil

Empresas	Terapias Específicas	% Total	Empresas	Terapias Ocupadas	% Total
Aventis/ Sanofi	15	79	Merck/ Sharp&Dohme	10	53
Abbott	15	79	Schering-Plough	10	53
Novartis	14	74	Boehringer	10	53
Glaxo	13	68	Wyeth	10	53
Pfizer/ Pharmacia	12	63	Bristol Myers Squibb	9	47
Roche	11	58	Eli Lilly	8	42
J&J/ Jansen	11	58	Bayer	7	37

Fonte: O autor com dados referentes ao IMS Health 2001-2005 Brasil; DEF 2005-2006; Revista ABCFARMA Abril 2006.

Dentro de nosso espectro de estudo, nota-se, através do gráfico 12 que ilustra, de outra forma, os dados da tabela anterior, que apenas a Eli Lilly e a Bayer operam no Brasil com um número menor de terapias. Nesse caso, menor que 30% entre as 19 principais terapias específicas. Mesmo assim, a Bayer, dona da marca Aspirina[®], parece possuir competência técnica suficiente para maximizar o ciclo de vida do produto, e a Eli Lilly, apesar de ter se especializado, inicialmente, em fármacos decorrentes da biotecnologia para terapia de diabetes, atua, no Brasil, em 8 diferentes terapias.

Gráfico 12 – Terapias Específicas x Farmacêuticas Globais



Fonte: O autor com dados referentes ao IMS Health 2001-2005 Brasil; DEF 2005-2006; Revista ABCFARMA Abril 2006.

Parece que a solução a longo prazo está no equilíbrio da área de P&D, pois, a curto prazo, ainda é possível recorrer aos licenciamentos e franquias, outra estratégia fortemente adotada entre as novas entrantes, principalmente as de conceito central apoiado na biotecnologia. A empresa Genentech, por exemplo, apesar de não listada entre as principais empresas globais estudadas nesta pesquisa por ser uma nova entrante, quando inserida em um estudo que abrange um período de aproximadamente 200 anos, é uma ativa licenciadora de produtos desenvolvidos por outras empresas para compensar, basicamente, a lentidão do crescimento de seus investimentos na sua principal terapia, ou seja, aquela em que ela possui mais conhecimento tecnológico para desenvolvimento de fármacos.

Segundo Kotler e Simon (2004), o planejamento proativo de *portfolios* é mais eficaz e mais barato que uma abordagem defensiva. As empresas que dependeram, durante muito tempo, de um ou dois produtos predominantes, tomando medidas apenas para remediar a situação perto do fim da validade de suas patentes e realizando apenas a “inovação” ou renovação do *portfolio* de produtos através do licenciamento defensivo de produtos externos em estágio

avanzado, foram forçadas a realizar F&As, na maioria das vezes, como o último recurso, tornando o processo dispendioso, como ocorreu com a GlaxoSmithKline.

A empresa, depois de duas fusões motivadas pela expiração da patente de produtos importantes, como o Zantac, aprendeu e tornou-se uma agressiva licenciadora de produtos externos para enfrentar a ameaça dos genéricos. Em 2001, estabeleceu 10 importantes acordos com parceiros que vão da Bayer à Shionogi (Kotler; Simon, 2004).

Dissecando ainda mais os dados secundários coletados e apresentados na tabela 30 e enfocando apenas na terapia específica de antiinflamatórios, buscando integrar somente os produtos dessa terapia, as empresas que os comercializaram no Brasil, às empresas que realizaram a primeira patente de cada fármaco, apresentados na tabela 32, a seguir, observaremos um fenômeno interessante, principalmente em relação às farmacêuticas inovadoras do passado e os produtos comercializados por elas ou seus sucessores no presente.

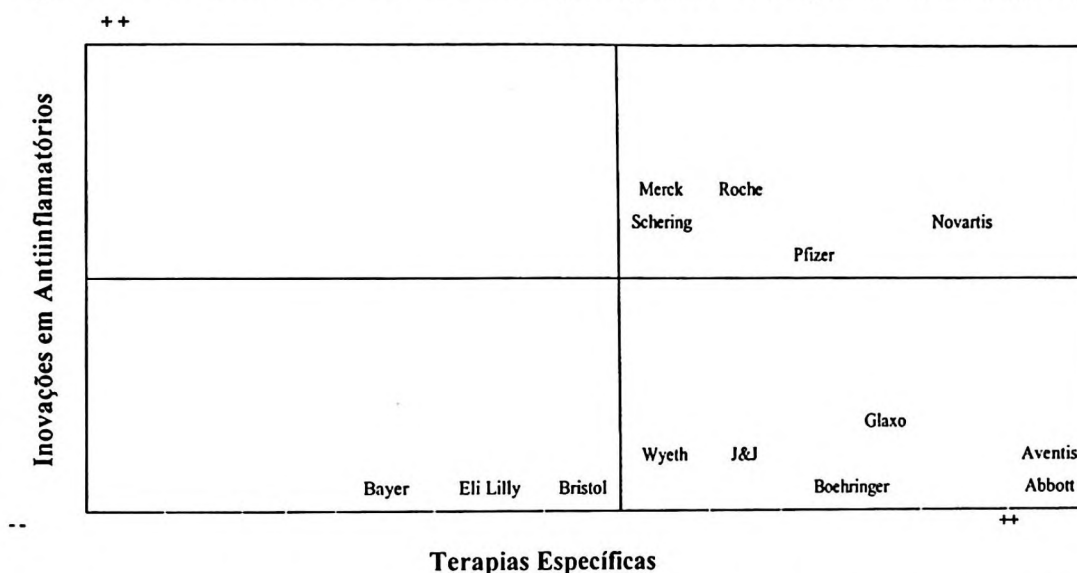
Tabela 32 – Produtos Antiinflamatórios Comercializados por Empresas Globais no Brasil

Novartis	Roche	Merck Sharp&Dohme	Aventis Sanofi	Bayer	Eli Lilly	Pfizer & Pharmacia	J&J Jansen	Bristol MyersSquibb	Abbott	Schering Plough	Glaxo	Boehringer	Wyeth
Butazolidina	Daiivobet	Etoricoxibe	Calcort	Aspirina		Depo-Medrol	Paralon	Florinefe	Daisy	Celestone (5x)	Betnovate (4x)	Butazona	Enbrel
Cataflan (7x)	Flanax	Penicilamina	Dermatop	Baycuten		Solu-Medrol	Ultracet	Omeilon (3x)	Diclofenaco Disódico	Diprogenta	Psorex (2x)	Cálcica	
Cibalena	Naprosyn		Esperson (2x)			Term-Contril	Tylenol (7x)	Westcort	Targus Lat	Diprosalic	Zyloric	Buscopan (3x)	
Codaten	Tilatil		Prednisolone			Bextra		Bufferin (2x)	Dipirona Sódica	Diprosone	Buralgin (2x)	Anador	
Deserila	Saridon		Nascort			Bextra		Excedrin		Diprosopan	Sonridor		
Diclofenaco (3x)	Tomadol		Arava			Bextra IM/IV							
Elidel			Bi-Profenid			Celebra				Elocorn			
Flotac						Feldene (3x)				Meticorten			
Locorten-Viofórmio			Profenid (7x)			Motrin				Nasonex			
Losalen			Dorflex			Ponstan				Predsim			
Miflasona			Novalgina (3x)			Tramal				Quadriderm			
Miflonide TM			Fenergan (3x)			Sinulab				Alivium			
Nimesulida										Remicade			
Parcel										Scaflam (2x)			
Prexige										Temgesic			
Tonopan										Celestamine			
Trimedal										Coristina (2x)			
Viofórmio-Hidrocortisona													
Vollaren (7x)													

Fonte: Apêndice 05

As tabelas a seguir apresentam, ainda, dados que demonstram, de forma curiosa, que nem sempre as empresas que mais realizaram inovações¹⁴ dentro da terapia de antiinflamatórios no passado, conforme apresentado no capítulo 4, na Tabela 18, página 127¹⁵ do capítulo 6 e Gráfico 13 a seguir e, são aquelas que mais possuem, atualmente, diversificação de terapias ou produtos antiinflamatórios no mercado brasileiro Figura .

Figura 31 - Relação entre Diversidade de Terapias Específicas e Inovações em Antiinflamatórios



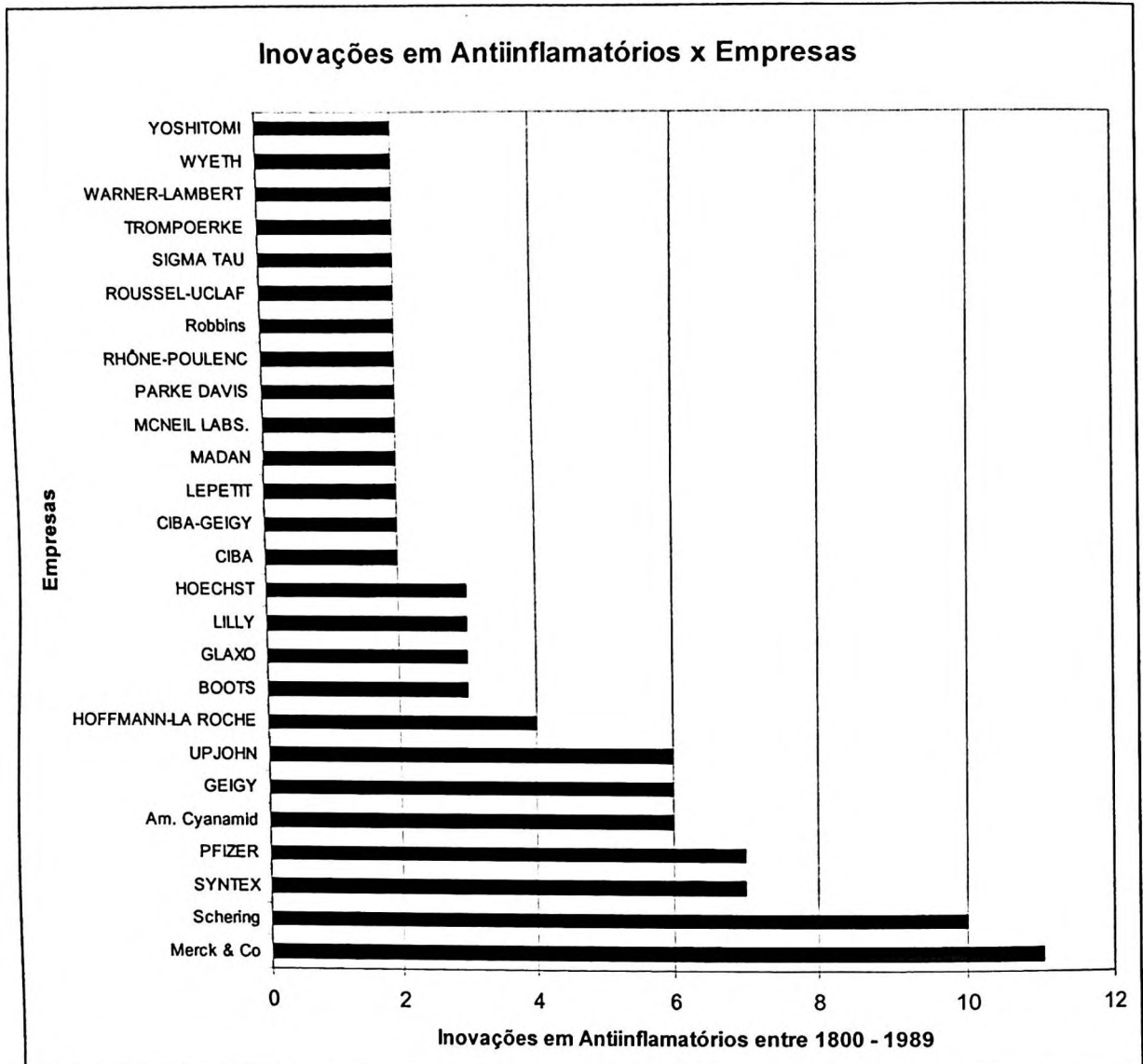
Fonte: O autor com dados referentes ao IMS Health 2001-2005 Brasil; DEF 2005-2006; Revista ABCFARMA Abril 2006.

A Merck, por exemplo, uma das maiores inovadoras, principalmente entre os AIEs, com 11 inovações dentro dos diferentes grupos farmacológicos, conforme apresentado também no apêndice 04, atualmente, comercializam apenas 2 produtos antiinflamatórios no Brasil (tabela 33).

¹⁴ As inovações das diferentes categorias, arquitetural, incremental, radical ou modular estão representadas, nesse contexto, pelas patentes realizadas pelas empresas e capturadas pelas inúmeras edições do livro "The Merck Index".

¹⁵ O gráfico não contempla as empresas que realizaram apenas uma inovação com patente ou não capturada pelo *The Merck Index 12nd e 13rd Edition*, no entanto e não considera as diferentes F&As ocorridas a partir de 1989, quando várias empresas citadas no gráfico foram unificadas, conforme apresentado no capítulo 5 deste trabalho.

Gráfico 13 – Inovações em Antiinflamatórios Realizadas por Diferentes Empresas Globais



Fonte: Dados do Apêndice 01

A análise dos dois extremos da Tabela 32, que lista todos os produtos AIs das empresas globais no Brasil, demonstra que o mesmo fenômeno pode ser observado com a Wyeth. Essa empresa realizou apenas duas inovações em AIs e comercializa apenas um produto AI da arquitetura dos inibidores da COX-2, patenteado inicialmente pela Immunex, adquirida depois pela Amgen que, atualmente, possui licenciamentos e parcerias com a Wyeth e com a Bayer. Esta, por sua vez, realizou uma inovação na mesma terapia há mais de um século e consegue manter o mesmo produto no mercado, bem como posições de destaque entre as primeiras farmacêuticas do mercado global, possivelmente por possuir diferentes produtos em diferentes terapias.

Tabela 33 - Empresas Globais x Produtos Antiinflamatórios no Brasil

Empresa	Produto Antiinflamatório no Mercado Brasileiro	Fármaco principal	Primeira patente/ Empresa
Novartis	Butazolidina	Fenilbutazona	Geigy
	Cataflan (7x)	Diclofenaco potássico	Ciba
	Cibalena	Ácido Acetilsalicílico Paracetamol Associação	Bayer + Sterling- Winthrop
	Codaten	Diclofenaco sódico Associação	Ciba
	Diclofenaco (3x)	Diclofenaco potássico	Ciba
	Elidel	Pimecrolimo	Novartis
	Flotac	Diclofenaco colestiramin	Ciba
	Locorten-Viofórmio	Flumetasona Associação	Upjohn
	Losalen	Flumetasona Associação	Upjohn
	Miflasona	Beclometasona Associação	Merck & Co.
	Miflonide TM	Budesonida Associação	Bofors
	Nimesulida	Nimesulida	Riker (3M Pharmaceuticals)
	Parcel	Paracetamol Associação	Sterling-Winthrop
	Prexige	Lumiracoxibe	Novartis
	Tonopan	Propifenazona Associação	Hoffmann-La Roche
	Trimedal	Paracetamol Associação	Sterling-Winthrop
	Viofórmio- Hidro cortisona	Hidro cortisona Associação	Merck
	Voltaren (7x)	Diclofenaco sódico	Ciba
Merck Sharp & Dohme	Arcoxia	Etoricoxibe	Merck
	Cuprimine	Penicilamina	P. Davis
Bayer	Aspirina	Ácido acetilsalicílico	Bayer
	Baycuten	Dexametasona	Lab. Franc. Chimiothér
Wyeth	Enbrel	Etanercepte	Immunex

Fonte: O autor com dados referentes ao IMS Health 2001-2005 Brasil; DEF 2005-2006; Revista ABCFARMA Abril 2006 e Apêndice 01..

O contrário ocorre com a Novartis, no outro extremo, uma das maiores inovadoras dessa terapia, que realizou; através da Geigy, Ciba e Ciba-Geigy, genealogia apresentada no capítulo 5; quase o mesmo número de inovações, ou seja, 10 inovações em AIs no mesmo período e, atualmente, apresenta 18 produtos no Brasil. Desse total, porém, apenas 7 são resultantes de inovações de fármacos realizadas pela linhagem Novartis. Isso demonstra, pelo menos, em relação aos antiinflamatórios, que as empresa sobreviventes diversificam a sua carteira de produtos e de terapias além das suas próprias inovações.

7.2 Resumo

Os dados secundários coletados durante a pesquisa foram apresentados neste e nos três últimos capítulos em 3 diferentes perspectivas. A primeira está relacionada à apresentação inicial do conteúdo; no capítulo 4, foram analisados, com escopo mais amplo e para apresentação do objeto da pesquisa, os antiinflamatórios e os diferentes grupos farmacológicos, arquiteturas e derivados das inovações realizadas. A segunda, apresentada no capítulo 5, utilizou a perspectiva histórica da indústria, com destaque para a análise das empresas que realizaram as inovações citadas e que, ao longo de 200 anos, se envolveram em inúmeros processos de F&As como estratégia de sustentação. Nos dois últimos capítulos, incluindo este, foram confrontadas as teorias e pensamentos de diversos pesquisadores, cujos pensamentos foram discutidos no capítulo 3, com os fenômenos observados no mercado de antiinflamatório brasileiro.

Tal integração mostrou que os fenômenos observados nas empresas farmacêuticas de antiinflamatórios sustentam, em parte, alguns pensamentos como os de Kotler e Simon (2004), indicando que o planejamento proativo de *portfolio* de produtos é uma das principais estratégias para o sucesso das empresas farmacêuticas. Esse pensamento pode ser, ainda, incrementado com os resultados encontrados, os quais, para nós, sugerem que a estratégia de diversificação do *portfolio* de terapias supera a de *portfolio* de produtos, estratégia adotada até mesmo por empresas menores e de abrangência nacional que, a princípio, não fazem parte do escopo desta pesquisa ou dos dados secundários coletados.

Por outro lado, no mesmo contexto, o resultado da integração dos dados analisados, “derrubam” alguns outros pontos, como os levantados por Christensen (1992) sobre a indústria do *Disk Drive*, e Henderson e Clark (1990) sobre a indústria de semicondutores, demonstrando, conforme apresentado no capítulo 1, em suas diferentes seções, que, nas grandes farmacêuticas globais, a relação entre as evoluções científicas, inovações tecnológicas e mudanças de mercado não representa um tradicional fenômeno Schumpeteriano, discutido por diferentes pesquisadores, mas envolve um fenômeno de cooperativismo provocado pelas necessidades de cada empresa que o adotam como estratégia de sustentação a longo prazo.

8 CONCLUSÕES

8.1 Primeiras Considerações

No estudo realizado, classificamos as inovações de acordo com uma versão adaptada do modelo de Henderson e Clark (1990). Mostramos que, durante esse longo período de 200 anos, houve 3 inovações radicais (descoberta de novas fechaduras e respectivas chaves), diversas inovações arquiteturais decorrentes das inovações radicais, muitas incrementais para cada arquitetural gerada e muitas outras modulares, associações farmacêuticas, não avaliadas com profundidade na pesquisa.

Dessa forma, o estudo demonstrou que a categorização tradicional, que relaciona a inovação apenas como incremental ou radical, e os novos conceitos de inovação propostos por Henderson e Clark (1990) se completam e podem ser aplicados a produtos não montados, porém com diferentes conseqüências como as observadas nas grandes empresas farmacêuticas. A conclusão decorre do exame mais detalhado das inovações propostas pelo Modelo de Categorização de Inovações Tecnológicas e da distinção entre componentes de um produto e as formas como eles se integram em um sistema que é a “arquitetura do produto” sem a alteração dos seus componentes.

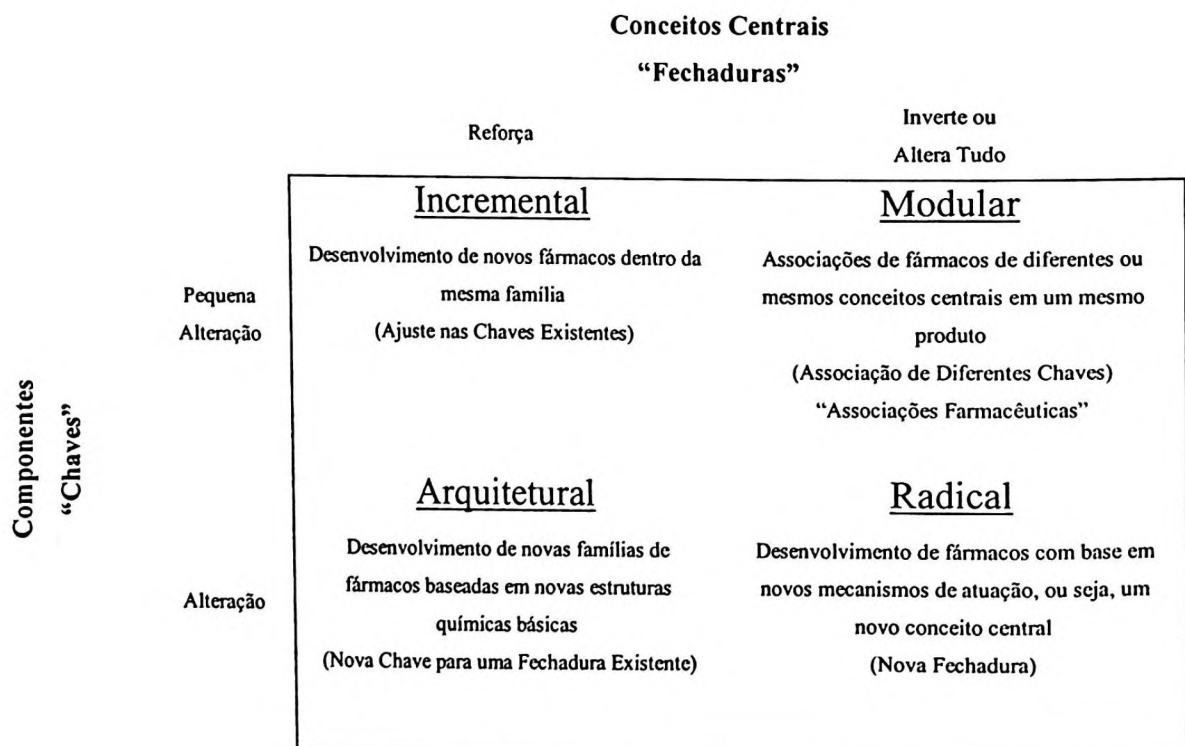
Os elementos-chave que compõem o modelo baseado na estrutura de Henderson e Clark (1990) foram utilizados, neste estudo, de forma inovadora, na qual a interação de componentes que formam o produto está atuando *in vivo*, de maneira dinâmica, onde uma das partes é “fixa”, representada pelas enzimas e receptores do corpo humano (fechadura) e a outra parte, os fármacos (chaves), são componentes mutáveis, desenvolvidos conforme a capacidade das empresas para a realização de inovações incremental, modular, arquitetural ou radical.

Dentro do sistema formado, de maneira simplificada, por duas partes básicas, um atuador e um receptor, associadas ao conceito de “chave – fechadura”, foi avaliada, entre outros fatores, a capacidade das empresas em criar e comercializar novas “chaves”, que são o cerne desta

pesquisa, estudo que possibilitou uma gama de interpretações dentro do sistema aninhado avaliado.

Interpretações como as obtidas através da análise do exterior das empresas e suas interações permitiram a conclusão de que a inovação incremental, nesse caso, não destrói, a princípio, a utilidade do conhecimento arquitetural das empresas estabelecidas. No entanto, pode contribuir para novos desenvolvimentos desde que o conhecimento arquitetural seja englobado em uma estrutura que aninhe conhecimentos da ciência armazenados nas academias, ou outras empresas, e as capacidades de absorção e utilização desses através de interações público-privadas, F&As, licenciamentos ou outras formas de cooperação para a criação e transformação de produtos.

Figura 32 - Síntese da classificação de Inovações dos Antiinflamatórios



Fonte: Adaptado de Henderson e Clark (1990)

8.2 Síntese da Pesquisa

Levantamos as aplicações terapêuticas dos antiinflamatórios e esses resultados permitiram chegar à conclusão de que, com o avanço da tecnologia, os antiinflamatórios se tornaram mais específicos em termos de aplicação. Coletamos, também, dados sobre preços desses produtos aplicados no mercado nacional, a fim de verificar a relação entre a evolução tecnológica e o fenômeno de substituição dos produtos e mercados ao longo do tempo. As informações anteriores foram integradas aos dados coletados sobre o mercado de antiinflamatórios brasileiro com o objetivo de identificar a situação dessas empresas neste período.

Verificamos que as inovações mais recentes não descontinuam a comercialização de produtos mais antigos. Esse fenômeno permitiu-nos elaborar algumas hipóteses para o fato como a diversificação de *portfolios* de terapias e produtos, a flexibilidade para integração vertical e horizontal, barreiras de entrada gerada pelos elevados custos de P&D seguidas das vantagens de economia de escala obtidas pelas grandes empresas nas etapas estratégicas do processo, como na P&D, *marketing*, produção e distribuição.

Os dados e análises mostraram que as empresas estabelecidas criaram meios para que o desenvolvimento de novos fármacos, mesmo que iniciados na academia, terminassem em sua transformação em produtos. As novas entrantes, por sua vez, ocuparam-se mais com a realização de inovações incrementais e com a comercialização de produtos após o vencimento das patentes, principalmente dos baseados em fármacos decorrentes de *blockbuster*, conforme observado ao relacionarmos a intensidade de patentes arquitetadas realizadas e os dados de vendas recentes.

Conseguimos demonstrar, também, pelos antiinflamatórios, a principal peculiaridade das grandes empresas farmacêuticas em relação à capacidade de sustentação a longo prazo. Isso acontece principalmente porque, como mencionado, os novos produtos não descontinuam a comercialização dos com tecnologias desenvolvidas anteriormente, como no caso de empresas de *Disk Drive*, pois, na farmacêutica, as mesmas empresas acabam participando de inúmeras Curvas “S” em diferentes mercados ocupados pela indústria. Essa participação é permitida pela estratégia de diversificação de *portfolios* de terapias, favorecida pela capacidade de cooperação entre empresas.

Possivelmente, por causa dessa grande variedade de mercados, traduzidos em terapias ocupadas, que exige uma forte competência técnica internalizada ou a capacidade financeira

para realizar arranjos interfirmas para a criação ou comercialização de novos produtos, não se percebe uma intensa mudança dos ocupantes das posições de liderança da indústria ao longo do tempo, principalmente no período entre as duas últimas inovações radicais realizadas na terapia de antiinflamatórios, ou seja, entre 1950 e 2006. Nesse período, observa-se que as novas entrantes conseguiram se estabelecer entre as primeiras posições apenas após o surgimento da terceira geração tecnológica de antiinflamatórios, decorrente da ciência biotecnológica.

No entanto, as principais líderes não perderam suas posições de destaque entre as 20 maiores empresas do setor, pois, apesar de não terem participado diretamente das inovações, além de manterem os mercados antigos, gerando associações de fármacos e genéricos de suas próprias inovações anteriores, passaram a comercializar, através de licenciamentos, os produtos desenvolvidos pelos novos entrantes, reforçando, assim, a hipótese da capacidade de cooperação e integração evidente nessa indústria desde o seu surgimento.

Entre as várias inovações incrementais, arquiteturas e radicais relacionadas à terapia de antiinflamatórios estudada, verifica-se que as empresas participantes dessas inovações tiveram alguma vantagem em termos de mercado. No entanto, não se pode afirmar ao certo se tais vantagens estiveram relacionadas apenas às inovações, pois entre as principais empresas avaliadas, 70% delas participaram, ao longo do período analisado, de vários mercados ocupados pela indústria e, conforme análise da amostra obtida dos dados referentes aos últimos cinco anos do mercado brasileiro, verifica-se que, em média, as grandes empresas comercializam produtos em, no mínimo, 50% das possibilidades de mercado, representado por terapias, o que equivale a 10 terapias específicas diferentes ocupadas por um *portfolio* formado por uma média de 18 produtos por grande empresa.

8.3 Considerações Finais

Toda a análise e resultados encontrados reforçam a sugestão inicial do trabalho de que há peculiaridades na indústria farmacêutica quando comparada a outras indústrias. Essas peculiaridades favoreceram a manutenção da maioria das grandes empresas nas posições de liderança na indústria, superando o Modelo de Falha proposto por Christensen (1992) e outros

pesquisadores que discutiram o caráter dilemático e a ambigüidade da inovação tecnológica. Isso demonstra que, a princípio, as grandes farmacêuticas criaram mecanismos para caminhar com firmeza e flexibilidade sobre o “pântano tecnológico” sugerido por Christensen (2001).

As evidências históricas e empíricas relacionadas à integração da taxa de inovação dos produtos antiinflamatórios, representada, neste trabalho, pelo número de patentes por período; ao desempenho das empresas, medido individualmente pela capacidade de patenteamento de novos produtos antiinflamatórios; à história do surgimento e consolidação das empresas farmacêuticas que desenvolveram e comercializaram os produtos e à forma de difusão da ciência e tecnologias entre essas empresas reforçam a hipótese de que as grandes empresas farmacêuticas de alguns países desenvolvidos contaram com outros fatores favoráveis, como capacidade de legislação das nações, necessidades sociais, cooperação acadêmica e formação de barreiras de entrada, além da demanda de mercado e dos avanços da ciência e da tecnologia, para sua manutenção entre as principais posições de liderança do setor.

Este estudo revelou, ainda, que o período avaliado, desde o surgimento da indústria até os dias atuais, foi sido marcado por uma intensa revolução nas ciências químicas e biológicas, o que causou efeitos dramáticos na indústria farmacêutica global. Esses efeitos promoveram um número fascinante de questões sobre os padrões evolutivos e sobre as interações científicas, organizacionais e mudanças institucionais. Embora uma análise superficial e preliminar, como a que motivou o estudo, sugira que as revoluções científicas ocorridas possam ser interpretadas como um clássico evento “Schumpeteriano”, o processo demonstra inúmeras peculiaridades que as torna distintas do modelo tradicional.

Enquanto o modelo tradicional foi derivado, basicamente, do estudo da inovação radical nos conhecimentos de engenharia (Abernathy; Utterback, 1978; Tushman; Philip, 1986), a revolução enfrentada pela indústria farmacêutica foi representada por mudanças no conhecimento científico básico da indústria. Apesar da natureza de varredura provocada por tais revoluções, como a biotecnologia, responsável pela última inovação radical no desenvolvimento de antiinflamatórios, as empresas farmacêuticas titulares não foram “varridas” pelas novas entrantes.

No que concerne ao fato anterior, as relações entre as empresas estabelecidas e as novas entrantes foram marcadas não somente pela competição, como é comum entre as outras

indústrias, mas também pela cooperação e pelo estabelecimento de uma complexa rede de interações entre elas - conforme observado na genealogia das grandes empresas que patentearam ou comercializaram fármacos e produtos antiinflamatórios ao longo dos dois séculos analisados. O mais importante é o fato de que as revoluções não criaram novos paradigmas monolíticos de desenvolvimento tecnológico, mas, em vez disso, criaram trajetórias distintas de desenvolvimento, combinadas para a geração de ferramentas para o desenvolvimento de novos produtos.

8.4 Limitações da Pesquisa

As considerações feitas neste trabalho devem ser acolhidas como parte inicial para compreender a relação entre a estrutura da indústria farmacêutica e os diferentes impactos da inovação tecnológica como fator de sobrevivência das empresas do setor a longo prazo e envolveram vários aspectos, conforme ilustrados na Tabela xx. Por ser um estudo preliminar e de caráter exploratório, consideramos apenas uma pequena amostra das diferentes terapias específicas que abrangem o mercado farmacêutico; logo, a análise não permite uma total generalização do assunto, tendo de ser considerados outros aspectos associados à indústria estudada.

Todos os dados coletados refletem, como citado, informações sobre uma amostra do todo, sem que tenha sido realizada uma análise com profundidade dos fármacos e produtos de outras terapias. Desse modo, não foram consideradas, também, as patentes realizadas pela mesma empresa, ou outras, sobre um mesmo fármaco, a fim de registro de novas aplicações farmacológicas e formas de aplicação, que permitiram, conseqüentemente, a colocação de novos produtos para as empresas patenteadoras e patentes realizadas em diferentes países. Em algumas situações, em função da ausência de leis de patentes no período ou da ausência de dados na principal fonte analisada, a inovação do fármaco foi considerada para a primeira empresa que realizou a comercialização do produto, conforme capturado nas literaturas analisadas

Consideramos como grandes empresas farmacêuticas aquelas que ocuparam posição de liderança entre as 30 maiores empresas da indústria entre as décadas de 1950 e 1990 e não

analisamos dados das posições das empresas no período pré I Guerra Mundial, limitação decorrente, basicamente, da falta de dados de vendas sobre os períodos anteriores.

Tabela 34 – Princípios Aspectos Analisados no Estudo

Hipóteses/ Estratégias levantadas	Avaliadas no Estudo
Inovação tecnológica contínua	Sim
Diversificação de <i>portfolios</i> de terapias	Sim
Diversificação de <i>portfolios</i> de produtos	Sim
Propaganda e <i>Marketing</i>	Não
Custo de P&D como barreira para os novos entrantes	Não
Controle de Preços	Não
Legislação dos países	Não
Reclassificação do produtos de prescrição obrigatória para OTC	Não

O interior da empresa, conforme considerado nos capítulos anteriores, não foi analisado nesta pesquisa. Logo, fatores de relevância como a capacidade produtiva e de *marketing*, em função da competência das empresas para gerenciamento e integração da tecnologia, processos e *marketing*, não foram consideradas. Verificamos, através da literatura, que investimentos em P&D, a fim de melhorar o desempenho de produtos existentes, desenvolver novos produtos ou mercados, também, são um dos principais caminhos para aumentar a capacidade da empresa na replicação do sucesso de mercado. No entanto, não foram avaliados, no estudo, os investimentos em P&D realizados por empresas e nem as estratégias associadas que permitem a economia de escala e escopo inerentes ao processo.

Ressaltamos, ainda, que os dados secundários coletados e apresentados na forma de tabelas, gráficos e figuras não representam somente uma descrição numérica ou gráfica dos fatos, mas uma interpretação do que foi considerado mais relevante e significativo para o estudo realizado.

8.5 Extensões e Propostas para Pesquisa Futura

A relação entre a evolução científica, a inovação tecnológica, alteração de mercado e a indústria farmacêutica apresenta inúmeras peculiaridades, tornando-se um campo fértil de estudo que permite a extração de conclusões importantes e de grande aplicabilidade para diversos setores dentro do espectro gerencial e estratégico das empresas.

A relevância da indústria, associada à dinâmica da ciência, tecnologia e dos mercados envolvidos que abrangem consumidores em escala mundial, somados ao rico arsenal de informações e dados disponíveis, possibilita uma gama de pesquisa em diferentes aspectos relacionados à inovação tecnológica e à administração.

Nesse contexto, a economia de escala e de escopo por unidade de produto produzido ou desenvolvido pode ser uma das pesquisas a serem consideradas, porque é um dos principais fatores de sucesso das empresas, pois elas conseguem diluir os custos fixos indivisíveis quando assumem processos intensivos de produção e de P&D.

Além da economia de escala e escopo, juntamente com o gerenciamento de *portfolio* de terapias, o de licenciamento e franquias constitui a chave para a proteção, a longo prazo, dos patrimônios de marca. Logo, é outro assunto que pode ser avaliado, considerando que, no início, isso significava desenvolver fármacos dentro de um grupo farmacológico já definido ou desenvolver novos grupos e, conseqüentemente, famílias de produtos, como por exemplo, a franquia do antiinflamatório Embrel[®], desenvolvido pela Imunex e comercializado, por exemplo, pela Wyeth no Brasil.

Além das estratégias de gestão apresentadas para obter a maior proteção de valor possível, as grandes empresas farmacêuticas procuram adotar outras estratégias para maximizar o lucro. Em geral, a adoção dessas estratégias dificilmente ocorre de forma isolada, pois as grandes empresas incorporam, paralelamente, várias estratégias utilizadas desde o início do projeto de desenvolvimento de um novo fármaco até o lançamento de um novo produto. Dessa forma, buscam múltiplas indicações e patentes ainda no estágio de desenvolvimento do fármaco.

Para isso, são adotadas estratégias de expansão de mercado para aumento do *portfolio* de terapias. As empresas buscam a conscientização dos prescritores em relação a algum foco ou detecção de doenças antes do lançamento e associam esses resultados às reformulações, preparação de sucessores e inovações modulares através da elaboração de produtos

combinados, entre outras táticas que, geramente, são aplicadas entre cinco e sete anos antes da expiração de uma patente, assunto de relevância que pode ser analisado com maior profundidade em pesquisas futuras.

Como estratégia de expansão de mercado, inúmeras grandes empresas têm buscado, sistematicamente, a transformação da categoria do produto através de novos testes clínicos, iniciados pelo menos três anos antes da expiração de uma patente, a fim de transformar o produto comercializado com prescrição médica em um produto de venda livre, um OTC (Kotler e Simon, 2004), esse processo de transformação de produtos para diferente categoria de mercado, é outra importante estratégia a ser analisada como fator de sucesso dentro das empresas do setor.

Outro assunto de grande relevância para a manutenção das grandes empresas farmacêuticas nas posições de destaque do setor está relacionado ao processo de propaganda e *marketing* associadas às estratégias de inovação tecnológica, outro fator decisivo para o sucesso de lançamento de um novo produto. Somente nos EUA, as empresas gastaram US\$ 2,8 bilhões com propaganda direta aos consumidores de produtos OTCs, como alguns antiinflamatórios, analgésicos, e antipiréticos. Os gastos, em 2001, quase triplicaram quando comparados aos realizados em 1997. No entanto, foram desacelerados e apresentaram uma tendência de 12% em 2000 contra mais de 30% de crescimento nos anos precedentes. As empresas que mais gastaram em OTC foram a GlaxoSmithKline, aproximadamente US\$ 500 milhões; a Pfizer, quase US\$ 350 milhões; e a Merck, cerca de US\$ 300 milhões, demonstrando a relevância desse assunto para pesquisas posteriores (Kotler & Simon, 2004).

Consideram-se interessante, ainda, novos estudos envolvendo os pontos levantados e as considerações iniciais apresentadas neste trabalho com amostras estatisticamente representativas, relacionando modelos apontados nos capítulos anteriores de forma a gerar novos elementos a serem aplicados no vasto universo administrativo e farmacêutico, além de outras disciplinas nas quais o assunto pode ser explorado e aplicado.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERNATHY, W. J. **Productivity Dilemma**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1978.
- ABERNATHY, W. J.; CLARK, K. B. Innovation: Mapping the Winds of Creative Destruction. **Research Policy**, 14, p. 3-22, February 1985.
- ABERNATHY, W. J.; UTTERBACK, J. A Dinamic Model of Product Innovation. **Omega**, n. 3, June 1975.
- ABERNATHY, W. J.; UTTERBACK, J. Patterns of Industrial Innovation. **Technology Review**, p. 40-47, June – July 1978.
- ACHILLADELIS, B. The Dynamics of Technological Innovation: The Sector of Antibacterial Medicines. **Research Policy**, 22, p. 279–308, 1993.
- ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, N. - The Dynamics of Technological Innovation: The Case of the Pharmaceutical Industry. **Research Policy**, 30, p. 535–588, 2001.
- ACHILLADELIS, B.; SCHWARZKOPF, A.; CINES, M. The Study in the Pesticide Industry: Analysis of the Innovation Record of an Industrial Sector. **Research Policy**, 16, p. 175–212, 1987.
- ACHILLADELIS, B.; SCHWARZKOPF, A.; CINES, M. The Dynamics of Technological Innovation: The Case of the Chemical Industry. **Research Policy**, 19, p. 1–34, 1990.
- ACHILLADELIS, B; LANDAU, R; SCRIABINE, A. **Pharmaceutical Innovation, Revolutionizing Human Health**. Philadelphia: Chemical Heritage Press, 1999.
- ADAMS, W e H. MUELLER. The Steel Industry. In: Adams, W (org.). **The Struture of American Industry**. 7a ed. New York: McMillan, 1986.
- AFUAH, A.; UTTERBACK, J. M. The Emergence of a New Supercomputer Architecture, **Technological Forecasting and Social Change**, v. 40, n. 4, p. 315 – 328, Dec. 1991.
- ALEXANDER, C.; **Notes on the Synthesis of Form**. Cambridge, MA: Harvard Universit Press, 1964.
- ALLISON, G. T., **The Essence of Decision**. Boston: Little, Brown & Co., 1971.

BARNARD, C.; **The Functions of the Executive**. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1938.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química Medicinal: as Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**, Porto Alegre, Artmed Editora, 2001.

BENKARD, L. **Learning and forgetting: The dynamics of aircraft product**. New Haven: Yale University, 1998.

CHANDLER, A. D. **Shaping the Industrial Century**. Boston: Harvard Business School, 2005.

CHRISTENSEN, C. M. **The Innovator's Challenge: Understanding the Influence of Market Environment on Process Technology Development in the Rigid Disk Drive Industry**. Tese de Doutorado em Administração de Empresas. Boston: Harvard Business School, 1992.

CHRISTENSEN, C. M. **O Dilema da Inovação**. Tradução de Edna Emi Onoe Veiga: The Innovator's Dilemma. São Paulo: Makron Books, 2001.

CHRISTENSEN, C. M.; RAYNOR, M. E. **O Crescimento pela Inovação: como Crescer de Forma Sustentada e Reinventar o Sucesso**. Tradução de Afonso Celso da Cunha Serra: The Innovator's Solution. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

CHRISTENSEN, C. M.; SUÁREZ, F. F.; UTTERBACK, J. M. Strategies for Survival in Fast-changing Industries. **Management Science**, 44 (12-2), S-207 – S-220, 1998.

CLARK, K. B. The Interaction of Design Hierarchies and Market Concepts in Technological Evolution. **Research Policy**, 14, p. 235-51, October 1985.

CRAWFORD, C. M.; Defining the Charter for Product Innovation, in Roberts, E. B. ed., **Generating Technological Innovation**. New York: Oxford University Press, p. 167 – 176, 1987.

DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS. DEF 2005/06. São Paulo: Editora de Publicações Científicas Ltda., 2005.

DRUCKER, P. F. **Innovation and Entrepreneurship: Practice and Principles**. New York: Harper & Row, 1985

ENOS, J. **Petroleum Process and Profits: A History of Process Innovation**. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1962.

FOSTER, R. J. **Innovation: The Attacker's Advantage**. New York: Summit Books, 1986

FOSTER, R. J.; KAPLAN, S. **Por que Empresas Feitas para Durar não são Bem-sucedidas – Destruição Criativa**. Tradução de Adriana Rieche: Creative Destruction. Rio de Janeiro: Campus, 2002.

GALLIN, J. I. *et al.* **Inflammation Basic Principles and Clinical Correlates**. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992.

HENDERSON, R. M.; CLARK, K. B. Architectural Innovation: The Reconfiguration of Existing Product Technologies and the Failure of Established Firms. **Administrative Science Quarterly**, v. 35, n. 1, p. 9 -30, 1990.

HENDERSON, R.; COCKBURN, I. Measuring Competence? Exploring Firm Effects in Pharmaceutical Research. **Strategic Management Journal**, v. 15, p. 63 – 84, 1994.

HENDERSON, R.; COCKBURN, I. Scale, Scope, and spillovers: Determinants of research productivity in the pharmaceutical industry. **RAND Journal of Economics**, 1996.

HOLLANDER, D. **The Sources of Increased Efficiency: A Study of DuPont Rayon Plants**. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1965.

KIM, L.; UTTERBACK, J. **Invasion of a Stable Business by Radical Innovation**. New York: Plenum, 1986, p. 129 – 130.

KLEPPER, S.; SIMONS, K. L. Industry Shakeouts and Technological Change. **International Journal of Industrial Organization**, n. 23, p. 23 – 43, 2005.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1989.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara: 2005/2006**. Rio de Janeiro: Editoria Guanabara, 2005.

KOTLER, P.; SIMON, F. **A Construção de Biomarcas Globais: Levando a Biotecnologia ao Mercado**. Porto Alegre: 1^a Edição Trad. Bazán Tecnologia e Linguística. 2004.

LEONARD-BARTON, D. Implementation as Mutual Adaptation of Technology and Organization. **Research Policy**, 17, p. 251-267, 1988.

LEONARD-BARTON, D. Core Capabilities and Core Rigidities: a Paradox in Managing New Product Development. *Strategic Management Journal*, v. 13, p.111-125, 1992.

LINDSAY, C. M. *et al.* **The Pharmaceutical Industry**. New York: Wiley Medical Publication, 1978.

MACEDO, M. F.; PINHEIRO, E. S.; **Encontro Internacional de Atração de Investimento Direto Externo - 2003: Documento Setorial - Fármacos**. <<http://www.eclac.org/publicaciones/xml/3/21523/LCBRS146MariaFernandaEloanFarmacos.pdf>>. Acessado em 02/08/2006

MARPLES, D. L.; The Decisions of Engineering Design, *IEEE Transactions on Engineering Management (EM8)*, June 1961, p. 55 – 71.

MARTINDALE. **The Extra Pharmacopoeia 29nd ed.** London: The Pharmaceutical Press, 1989.

MARTINDALE. **The Extra Pharmacopoeia 31st ed.** London: The Pharmaceutical Press, 2000.

NINOMYA, T. **O Papel dos Laboratórios Oficiais na Assistência Farmacêutica**. <http://www.cff.org.br/Not%C3%ADcias/Seminariomaio2006/O_PAPEL_DOS%20LABORATORIOS_OFICIAIS.ppt> . Acesso em: 20/11/2006.

NOLET, T. C.; UTTERBACK, J. M. **Product and Process Change in Non-Assembled Product Industries**. Cambridge , Mass.: MIT Center Policy Alternatives “working paper” 78 – 12, 18 de setembro de 1978.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - OECD - **The Pharmaceutical Industry**. France, 1985.

OSTER, S. The Diffusion of Innovation Among Steel Firms: The Basic Oxygen Furnace. *Bell Journal of Economics*, 13, p. 45 – 68, primavera de 1982.

PINTO, M. **Relatório Setorial Final: Farmacêutica – Lab. Nacionais**. Disponível em: <http://www.finep.gov.br/PortalDPP/relatorio_setorial_final/relatorio_setorial_final_impressa.o.asp?lst_setor=22> FINEP/ Rede DPP – 09/02/2004> Acesso em 20/10/2005.

PISANO G. P. The R&D Boundaries of the Firm: An Empirical Analysis. *Administrative Science Quarterly*, n. 35, p. 153 – 176, 1990.

PISANO G. P. The Governance of Innovation: Vertical Integration and Collaborative Arrangements in the Biotechnology Industry. **Research Policy**, 20, 1991.

PISANO G. P. **The Development Factory: Unlocking the Potencial of Process Innovation**. Boston, Massachusetts: Havard Business Scholl Press, 1997.

ROBERTS, Edward B.; Managing Invention and Innovation: What We've Learned, **Research Technology Management**, January-February, p. 11 – 29, 1988.

SANTOS, A. B. A.; NISMACHIN, A. S.; **Gestão do Conhecimento Aplicada a uma Indústria Farmacêutica: O Caso GlaxoSmithKline**. [Rio de Janeiro] 2002. <<http://portal.crie.coppe.ufrj.br/portal/data/documents/storedDocuments/%7B93787CAE-E94C-45C7-992B-9403F6F40836%7D/%7B288C166B-4156-481F-B3AC-6ABE3B37B07F%7D/Projeto-Final-Alex-Alexandre.pdf>>. Acessado em 14/11/2006.

SCHUMPETER, J. A. **The Theory of Economic Development**. MA: Harvard University Press, 1934.

SCHUMPETER, J. A. **Business Cycles: A Theoretical, Historical and Statistical Analysis of the Capitalist Process**. Nova Iorque: McGraw Hill, 1939.

SCHUMPETER, J. **Capitalism, Socialism and Democracy**. New York: Harper & Row, 1942, p. 131-132.

SCHUMPETER, J. A. **A Teoria do Desenvolvimento Econômico**. São Paulo: Abril Cultural, 1982.

SELLTIZ, C. *et al.* **Métodos de Pesquisa nas Relações Sociais**. São Paulo: E. P. U., 1974.

SCOVILLE, W. C. **Revolution in Glassmaking: Entrepreneurship and Technological Change in the American Industry, 1880 – 1920**. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1948.

TEECE, D. Profiting from Technological Innovation. **Research Policy**, 15, n. 6, 1986.

TUSHMAN, M. L.; PHILIP, A. Technological Discontinuities and Organizational Enviroment. **Administrative Sciences Quaterly**, v. 31, p. 439 – 456, 1986.

TUSHMAN, M. L.; PHILIP, A.. Technological Discontinuities and Dominant Designs: A Cyclical Model of Technological Change. **Administrative Science Quaterly**, v. 35, n. 4, p. 604 – 633, 1990.

UTTERBACK, J. M.; SUÁREZ, F. Innovation, Competition, and Industry Structure. **Research Policy**, 22, p. 1 – 21, 1993.

UTTERBACK, J. M.; SUÁREZ, F. Dominant Designs and the Survival of Firms. **Strategic Management Journal** 16, 5, p. 415 – 430, 1995.

UTTERBACK, J. M. **Dominando a Dinâmica da Inovação**. Tradução de Luiz Liske. Rio de Janeiro: Qualimark Editora Ltda, 1996.

MILANESE							
CONTINENTAL							
43	PHARMA COUNCIL SCI.	Ácido Arilacético	Clopirac	2459	1973	2.261.965	ALE
62	IND.	Ácido Aminoaricarboxílico	Ácido Enfenámico	3620	1974	103.066	IND
112	DAIICHI DAIICHI	Ácido Arilacético	Isoxepac	5257	1974	74 124.086	JAP AFR S
64	SEIYAKU	Pyrazoles	Epirizole	3659	1968	67 04.936	
24	DAINIPPON	Arylpropionic Acid	Bermoprofeno	1199	1979	--	EUA
152	DAUSSE	Pyrazolones	Pipebuzone	7610	1970	1.958.722	ALE
75	DE ANGELI	Pyrazolones	Feprazone	4053	1971	3.703.528	EUA
163	E. MERCK EQUILIBRE	Glucocorticoid	Prednylidene Lysine	7906	1962	1.134.074	ALE
120	BIOLOGIQUE	Salicylic Acid	AcetylSalicylate	5668	1962	1.295.304	FRA
26	--	Others	a-Bisabolol	1281	1932	--	--
30	--	Others	Bucolome	1487			
135	--	Others	Nabumetone	6428			
139	--	Others	Nimesulide	6640			
141	--	Others	Oxaceprol	7035			
145	--	Others	Paranyline	7163			
147	--	Others	Perisoxal	7318			--
166	--	Others	Proquazone Superoxide	8059		--	--
176	--	Others	Dismutase	9177		--	--
180	--	Others	Tenidap	9290		--	--
198	--	Others	Zileuton	10253		--	--
93	FARMITALIA FRANCESCO	Glucocorticoid	Formocortal	4270	1965	3.314.945	EUA
20	ANGELINI	Others	Bendazac	1061	1967	--	EUA
185	FUJISAWA	Ácido Arilacético	Tiaramide	9564	1971	3.661.921	EUA
188	GEA A/S GEDEON	Ácido Aminoaricarboxílico	Ácido Tolfenámico	9650	1966	6.660.251	HOL
121	RICHTER	Glucocorticoid	Mazipredone	5802	1963	150.350	HUN.
52	GEIGY	Ácido Arilacético	Diclofenaco de Sódio	3132	1966	3.558.690	EUA
33	GEIGY	Ácido Arilbutyric	Bumadizon	1507	1964	3.455.999	EUA
149	GEIGY	Pyrazolones	Phenylbutazone	7431	1951	812.449	EUA
130	GEIGY	Pyrazolones	Oxyphenbutazone	7106	1956	2.745.783	EUA
74	GENTILI	Others	Fepradinol	4052	1972	774.629	BEL
18	GERHARDT	Salicylic Acid	Aspirin	886	1853	--	--
40	GLAXO	Glucocorticoid	Clobetasol	2423	1969	3.721.687	EUA
41	GLAXO	Glucocorticoid	Clobetasone Fluticasone	2424	1969	3.721.687	EUA
92	GLAXO	Glucocorticoid	Propionate	4244	1981	4.335.121	EUA
111	HERMES	Ácido Aminoaricarboxílico	Isonixina	5209	1975	4.031.105	EUA
71	HOECHST	Salicylic Acid	Fendosal	4012	1974	3.878.225	EUA
157	HOECHST AG	Glucocorticoid	Prednicarbate	7899	1979	4.242.334	EUA
36	HOFFMANN-LA ROCHE	Arylpropionic Acid	Carprofeno	1912	1974	3.896.145	EUA
165	HOFFMANN-LA ROCHE	Pyrazolones	Propyphenazone	8056	1934	1.972.036	EUA
181	HOFFMANN-LA ROCHE	Thiazinecarboxamides	Tenoxicam	9293	1976	2.537.070	EUA
117	HOFFMANN-LA ROCHE	Thiazinecarboxamides	Lomoxicam	5612	1979	4.180.662	EUA
69	I. G. FARBENIND.	Ácido Arilbutyric	Fenbufen	4003	1936	798.941	FRA
70	ICI	Ácido Arilacético	Ácido Fenclozic	4010	1967	3.538.107	EUA
143	INST. FARM. SERONO	Arylpropionic Acid	Oxaprozín	7057	1969	2.001.036	FRA
107	ITALFARMACO	Salicylic Acid	Imidazole Salicylate	4949	1981	4.329.340	EUA
140	J. R. GEIGY	Salicylic Acid	Olsalazine	6976	1914	1.157.169	EUA
126	J. R. GEIGY	Salicylic Acid	Mesalamine	5964	1956	751.386	ING

177	JANSSEN	Arylpropionic Acid	Suprofen	9180	1974	4.035.376	EUA
187	JOUVEINAL	Glucocorticoid	Tixocortol	9623	1974	4.014.909	ALE
34	JUSTE	Ácido Arilbutyric	Butibufen	1557	1.976	4.031.243	EUA
13	KAKEN KAGAKU LAB FRANÇ.	Others	3-Amino-4- hydroxybutyric Acid	463	1968	--	--
51	CHIMIOThÉR	Glucocorticoid	Dexamethasone	2986	1961	3.007.923	EUA
138	LAB U.P.S.A	Aminoaricarboxílico	Ácido Niflumic	6620	1965	3.415.834	EUA
178	LAB. ESTEVE LAB. JACQUES	Pyrazolones	Suxibuzone	9185	1970	3.752.894	EUA
196	LOGEAIS	Arylpropionic Acid	Ximoprofen	10211	1975	3.935.255	EUA
35	LEE LABS	Salicylic Acid	Acetylsalicylate	1684	1935	2.003.374	EUA
48	LEPETIT	Glucocorticoid	Deflazacort	2916	1966	3.436.389	EUA
76	LEPETIT	Glucocorticoid	Fluazacort	4151	1968	3.461.119	EUA
72	LILLY	Arylpropionic Acid	Fenoprofen	4021	1970	3.600.437	EUA
22	LILLY	Arylpropionic Acid	Benoxaprofeno	1075	1973	--	EUA
90	LILLY	Arylpropionic Acid	Flunoxaprofeno	4183	1973	3.912.748	EUA
182	LUSOFARMACO	Aminoaricarboxílico	Terofenamate	9312	1970	1.199.386	EUA
32	MADAN	Ácido Arilacético	Bufexamac	1497	1965	3.479.396	EUA
7	MADAN	Ácido Arilacético	Alclofenaco	220	1968	--	BEL
195	MAGGIONI MANETTI & ROBERTS	Ácido Arilbutyric	Xenbucin	10205	1969	1.168.542	ING
106	ROBERTS	Arylpropionic Acid	Ibuproxam	4926	1974	4.082.707	EUA
189	MCNEIL LABS.	Ácido Arilacético	Tolmetin	9655	1969	1.574.570	FRA
199	MCNEIL LABS.	Ácido Arilacético	Zomepirac	10322	1971	3.752.826	EUA
108	MERCK & CO	Ácido Arilacético	Indomethacin	4998	1964	3.161.654	EUA
175	MERCK & CO	Ácido Arilacético	Sulindac	9155	1971	3.647.858	EUA
46	MERCK & CO	Glucocorticoid	Cortisone	2602	1939	2.403.683	EUA
160	MERCK & CO	Glucocorticoid	Prednisolone Sodium Phosphate	7903	1957	2.789.117	EUA
87	MERCK & CO	Glucocorticoid	Fluprednidene Acetate	4228	1960	3.065.239	EUA
19	MERCK & CO	Glucocorticoid	Beclomethasone	1047	1962	--	ING
25	MERCK & CO	Glucocorticoid	Betamethasone	1226	1962	--	EUA
47	MERCK & CO	Glucocorticoid	Cortivazol	2603	1962	3.067.194	EUA
6	MERCK & CO	Others	S- Adenosylmethionine	155	1961	--	EUA
57	MERCK & CO	Salicylic Acid	Diflunisal	3190	1968	3.714.226	EUA
94	MONSANTO	Salicylic Acid	Gentisic Acid	4404	1952	588.336	EUA
45	MONTECATINI	Glucocorticoid	Corticosterone	2600	1960	2.951.851	EUA
61	MORISHITA	Others	Emorfazone	3603	1972	72 24.030	JAP
136	--	Salicylic Acid	1-Naphthyl Salicylate	6501	--	--	--
96	--	Salicylic Acid	Glicol Salicylate	4509	--	--	--
148	--	Salicylic Acid	Phenyl Acetylsalicylate	7424	--	--	--
150	--	Salicylic Acid	Phenyl Salicylate	7464	--	--	--
197	NIPPON CHEMIPHAR OLIN	Arylpropionic Acid	Zaltoprofen	10244	1980	4.247.706	EUA
82	MATHIESON	Glucocorticoid	Fluocinonide Loteprednol	4186	1963	916.996	ING
118	OTSUKA	Glucocorticoid	Etabonate	5614	1981	889.563	BEL
124	PARKE DAVIS	Ácido	Ácido Mefenâmico	5842	1961	605.302	BEL
122	PARKE DAVIS	Aminoaricarboxílico	Ácido Meclofenâmico	5819	1963	3.313.848	EUA
102	PFIZER	Glucocorticoid	Hydrocortamate	4827	1957	1.016.708	ALE
55	PFIZER	Glucocorticoid	Diflorasone Prednisolone 25- Diethylamino-	3186	1961	881.334	ING
159	PFIZER	Glucocorticoid	Acetate	7902	1961	862.370	EUA

86	PFIZER	Glucocorticoid	Fluperolone Acetate	4225	1966	3.234.095	EUA
154	PFIZER	Thiazinecarboxamides	Piroxicam	7661	1970	3.591.584	EUA
15	PFIZER	Thiazinecarboxamides	Ampiroxicam	629	1985	4.551.452	EUA
174	PHARMACIA	Salicylic Acid	Sulfasalazine	9112	1946	2.396.145	--
101	PIERREL	Glucocorticoid	Halopredone Acetate	4630	1975	4.226.862	EUA
1	PRODES	Ácido Arilacético	Aceclofenaco	19	1984	--	SPA
60	PROVESAN RAVENSBERG	Thiazinecarboxamides	Droxicam	3512	1983	4.563.452	EUA
133	CHEM. RHÔNE-	Pyrazolones	Morazone	6349	1960	2.943.022	EUA
128	POULENC RHÔNE-	Ácido Arilacético	Ácido Metiazinic	6219	1966	3.424.748	EUA S
167	POULENC RHÔNE-	Arylpropionic Acid	Protizinic Acid	8077	1966	68 00.435	AFR
114	POULENC	Arylpropionic Acid	Ketoprofeno	5316	1968	3.641.127	EUA
12	ROBBINS	Ácido Arilacético	Amfenaco	413	1973	--	EUA
27	ROBBINS	Ácido Arilacético	Bromfenaco	1411	1987	--	EUA
164	ROTTA	Ácido Arilacético	Progumetacin	7957	1976	3.958.878	EUA
184	ROUSSEL-UCLAF	Arylpropionic Acid	Tiaprofenic Acid	9562	1971	2.112.111	FRA
50	ROUSSEL-UCLAF	Glucocorticoid	Desoximetasone E-Acetamidocaproic Acid	2975	1962	3.099.654	EUA
3	ROWA	Others		43	1964	--	FRA
23	SANDOZ	Pyrazolones	Benzpiperylon	1152	1960	--	SUI
119	SANKYO	Arylpropionic Acid	Loxoprofeno	5619	1978	4.161.538	EUA
125	SCHERICO	Glucocorticoid	Meprednisone	5907	1962	901.092	ING
158	SCHERING	Glucocorticoid	Prednisolone	7901	1958	2.837.464	EUA
161	SCHERING	Glucocorticoid	Prednisone	7904	1959	2.897.216	EUA
5	SCHERING	Glucocorticoid	Acetoxypregnenolone	77	1946	--	EUA
8	SCHERING	Glucocorticoid	Alclometasone	221	1978	--	EUA
153	SCHERING AG	Ácido Arilacético	Pirazolac	7643	1977	4.024.706	EUA
84	SCHERING AG	Glucocorticoid	Fluocortolone	4188	1962	3.232.839	EUA
56	SCHERING AG	Glucocorticoid	Diflucortolone	3189	1964	3.426.128	EUA
42	SCHERING AG	Glucocorticoid	Clocortolone	2430	1971	3.729.495	EUA
83	SCHERING AG	Glucocorticoid	Fluocortin Butyl	4187	1973	3.824.260	EUA
132	SCHERING CORP. SCI. UNION ET CIE-SOC. FRANC.	Glucocorticoid	Mometasone Furoate	6324	1982	4.472.393	EUA
186	RECH. MED.	Ácido Arilcarboxylic	Tironidine	9590	1970	3.758.528	EUA
9	SEARLE	Glucocorticoid	Algestone	238	1955	--	EUA
59	SERONO	Others	Ditazol	3432	1968	3.557.135	EUA
17	SIEGFRIED	Pyrazolones	Apazone	768	1966	--	--
16	SIGMA TAU	Ácido Arilacético	Amtolmetin Guacin Triamcinolone	637	1983	--	--
192	SIGMA TAU	Glucocorticoid	Benetonide	9729	1971	3.749.712	ALE
95	SIR LAB.	Ácido Arilacético	Glucametacin	4456	1973	2.223.051	ALE
170	SOC. BELGE DE L'AZOTE PROD. CHIM. MARLY SOC. ETUDE RECHER. APPL.	Salicylic Acid	Salacetamide	8471	1950	496.438	BELG
146	SCI. MED. SOCIÉTÉ	Salicylic Acid	Parsalamide	7177	1970	3.739.030	EUA
110	GÉNÉRALE	Ácido Arilacético	Isofezolac	5188	1973	3.984.431	EUA
194	SPOFA	Ácido Arilacético	Tropesin	9909	1978	4.136.194	EUA
98	SQUIBB	Glucocorticoid	Halcinonide	4621	1972	892.857	EUA
21	STERWIN	Salicylic Acid	Benorylate	1074	1965	--	HOL
38	SUMITOMO	Ácido Arilacético	Cintematacin	2353	1968	3.576.800	EUA
115	SYNTEX	Ácido Arilcarboxylic	Ketorolac	5318	1978	4.089.969	EUA
137	SYNTEX	Arylpropionic Acid	Naproxen	6504	1968	4.009.197	EUA
37	SYNTEX	Glucocorticoid	Chloroprednisone	2209	1960	1.079.042	ALE

81	SYNTEX	Glucocorticoid	Fluocinolone Acetonide	4185	1961	3.126.375	EUA
44	SYNTEX	Glucocorticoid	Cloprednol	2460	1962	3.232.965	EUA
89	SYNTEX	Glucocorticoid	Flurandrenolide	4232	1962	3.126.375	EUA
77	SYNTEX	Glucocorticoid	Flucoronide	4157	1965	3.201.391	EUA
53	TAKEDA	Pyrazoles Ácido	Difenamizole	3181	1968	68 06.621	JAP
67	TROMPOERKE	Aminoaricarboxílico	Etofenamato	3922	1971	3.692.818	EUA
2	TROMPOERKE	Ácido Arilacético	Acemetacin	27	1972	--	--
103	UPJOHN	Glucocorticoid	Hydrocortisone	4828	1952	2.602.769	EUA
88	UPJOHN	Glucocorticoid	Fluprednisolone	4229	1958	2.841.600	EUA
123	UPJOHN	Glucocorticoid	Medrysone	5840	1958	2.864.837	EUA
85	UPJOHN	Glucocorticoid	Fluorometholone	4213	1959	2.867.637	EUA
127	UPJOHN	Glucocorticoid	Methylprednisolone	6189	1959	2.897.218	EUA
79	UPJOHN	Glucocorticoid	Flumethasone	4173	1962	3.499.016	EUA
162	VISMARA	Glucocorticoid	Prednival	7905	1964	3.152.154	EUA
28	VISSER	Salicylic Acid	Bromosaligenin	1460	1897	--	--
58	WARNER- LAMBERT WARNER-	Glucocorticoid	Difluprednate	3194	1968	3.780.177	EUA
113	LAMBERT WILKINSON <i>ET</i>	Thiazinecarboxamides Ácido	Isoxicam	5258	1972	3.787.324	EUA
78	<i>AL</i>	Aminoaricarboxílico	Ácido Flufenâmico	4167	1948	--	--
73	WYETH	Ácido Arilacético	Fentiazac	4045	1969	3.476.766	EUA
116	WYETH	Ácido Arilacético	Lonazolac	5596	1974	1.373.212	ING
156	YOSHITOMI	Arylpropionic Acid	Pranoprofen Salicylamide O-	7890	1974	3.931.205	EUA
171	YOSHITOMI	Salicylic Acid	Acetic Acid	8481	1956	56 874	JAP
54	ZAMBELETTI	Others	Difenpiramide	3184	1973	2.325.309	ALE

Apêndice 02

Laboratório	Código	Nacionalidade	
ACHE	A4H	Nacional	NA
ALTANA PHARMA LTDA	AAA	Alemã	AL
ABL ANTIBIOTICOS	AB3	Italiana	IT
ABBOTT	ABT	Americana	AM
ACLIMACAO	ACL	Nacional	NA
ALCON	ALC	Suiça	SU
ALLERGAN	ALL	Americana	AM
APSEN	APS	Nacional	NA
ARISTON	ARI	Nacional	NA
ASTER	AS_	Nacional	NA
ATIVUS	AT_	Nacional	NA
APOTEX	ATX	Canadense	CA
AUAD	AUA	Nacional	NA
ARROW FARMACEUTICA	AW4	Inglesa	IG
ASTRAZENECA BRASIL	AZN	Anglo Sueca	AS
BETA ATALAIA	B_A	Nacional	NA
BOEHRINGER ING	B_I	Alemã	AL
BASA	BA_	Nacional	NA
BAGO	BAG	Argentina	AG
BALDACCI	BAL	Italiana	IT
BARUEL	BAR	Nacional	NA
BAXTER	BAX	Americana	AM
BAYER	BAY	Alemã	AL
BRASILEIRO BIOL	BDB	Nacional	NA
BEIERSDORF	BEI	Alemã	AL
BERGAMO	BEM	Nacional	NA
BRAINFARMA	BF8	Nacional	NA
BIOFARMA	BFR	Nacional	NA
BAUSCH LOMB	BHL	Americana	AM
BELFAR	BLF	Nacional	NA
BIO-MACRO	BM1	Nacional	NA
BIOMEDICA	BMI	Nacional	NA
BRISTOL MYER SQUIB	BMS	Americana	AM
BARRENNE	BN4	Nacional	NA
BUNKER	BNK	Nacional	NA
BIONATUS	BNU	Nacional	NA
BRASTERAPICA	BRT	Nacional	NA
BIOLAB-SANUS FARMA	BS2	Nacional	NA
BALLDARASSI	BSS	Nacional	NA
BIOSINTETICA	BT4	Nacional	NA
BLAUSIEGEL	BUG	Nacional	NA
COLGATE	C_P	Americana	AM
CATARINENSE	CAT	Nacional	NA
CAZI	CAZ	Nacional	NA
CIBECOL	CCL	Nacional	NA
CIFARMA	CF2	Nacional	NA
CIBRAN	CFL	Nacional	NA
CANGERI	CGI	Nacional	NA
CIF	CIF	Nacional	NA
CINFA BRASIL	CIN	Nacional	NA

CELLOFARM	CLR	Indiana	ID
CLIMAX	CLX	Nacional	NA
CIMED	CM5	Nacional	NA
CANONNE	CNN	Nacional	NA
COMBE	COE	Americana	AM
CRISTALIA	CT6	Nacional	NA
CIBA VISION	CVS	Suiça	SU
DAUDT OLIVEIRA	D_O	Nacional	NA
DALCA	DAC	Nacional	NA
DINIZ BRANDAO	DBD	Nacional	NA
DIFFUCAP-CHEMOBRAS	DFP	Nacional	NA
DINAFARMA	DIN	Nacional	NA
DELTA	DLT	Nacional	NA
D M IND.FTCA	DNF	Nacional	NA
DOVALLE	DOV	Nacional	NA
DIPROQUIFARMA	DQF	Nacional	NA
DARROW	DRW	Nacional	NA
DUCTO	DUC	Nacional	NA
EDISON BEZERRA	E_B	Nacional	NA
EMS SIGMA PHARMA	E3S	Nacional	NA
ESTERLINA	E3T	Nacional	NA
ENDOMED	EDO	Nacional	NA
ELOFAR	ELO	Nacional	NA
EQUIPLEX	EQX	Nacional	NA
EUROFARMA	EUF	Nacional	NA
EVERSIL	EVR	Nacional	NA
FARMALAB IQF	F_I	Italiana	IT
FARMASA	FAS	Nacional	NA
FARMAVY	FAY	Nacional	NA
FARMABRAZ	FAZ	Nacional	NA
FARMACO	FC2	Nacional	NA
FERRING	FER	Sueca	SC
FARMACE	FM_	Nacional	NA
FLORA MEDICINAL	FM8	Nacional	NA
FARMAERVAS	FMV	Nacional	NA
FONTOVIT	FON	Nacional	NA
FARMOQUIMICA	FQM	Nacional	NA
FLORA DA INDIA	FRI	Nacional	NA
FARMION	FRM	Nacional	NA
FRESENIUS	FRS	Nacional	NA
GALENOGAL	G_G	Nacional	NA
GASPAR VIANA	G_V	Nacional	NA
GALLIA	G7L	Nacional	NA
GSK CONSUMO	GKC	Inglesa	IG
GALDERMA	GLD	Francesa	FR
GLOBO	GLO	Nacional	NA
GILLETTE	GLT	Americana	AM
GERMED	GM2	Nacional	NA
GEOLAB	GOB	Nacional	NA
GOULART	GOU	Nacional	NA
GREEN PHARMA	GP8	Nacional	NA
GRANADO	GRA	Nacional	NA
GROSS	GRO	Nacional	NA
GLAXOSMITHKLINE	GSK	Inglesa	IG

GUERBET	GUE	Nacional	NA
GUNTHER	GUH	Nacional	NA
GEYER	GYR	Nacional	NA
HALEX E ISTAR	H_I	Nacional	NA
HANEMAN VERITAS	H_V	Nacional	NA
HERBARIUM	HBA	Nacional	NA
H.B.FARMA	HBF	Nacional	NA
HEBRON	HBR	Nacional	NA
HENFER	HEN	Nacional	NA
HEPACHOLAN	HEP	Nacional	NA
HEXAL DO BRASIL	HEX	Nacional	NA
HEMAFARMA	HF_	Nacional	NA
HIPOLABOR	HPO	Nacional	NA
HISAMITSU	HSM	Japonesa	JA
HERTZ	HTZ	Nacional	NA
BIOCHIMICO	I_B	Nacional	NA
IGEFARMA	IGF	Nacional	NA
I.M.A.	IMA	Nacional	NA
IMMUNO	IMM	Autriaca	AU
IPCA	IPC	Nacional	NA
INFABRA	IRA	Nacional	NA
INTENDIS	IS_	Alemã	AL
INTEGRALMEDICA	ITG	Nacional	NA
INDUFAL	IUF	Nacional	NA
JANSSEN CILAG	J_C	Americana	AM
JOHNSON JOHNSON	J_J	Americana	AM
J.P.	JPI	Nacional	NA
KINDER	KIN	Nacional	NA
KLEIN	KLE	Nacional	NA
KLINGER	KLR	Nacional	NA
KOLYNOS	KLY	Americana	AM
KRAEMER	KMR	Nacional	NA
KOPKINS	KOP	Nacional	NA
KRONER	KRO	Nacional	NA
KRYS-BELT	KYB	Nacional	NA
LATINOFARMA	L3F	Nacional	NA
LABOTANICK	LBK	Nacional	NA
LEO	LEO	Nacional	NA
LAFARE	LF_	Nacional	NA
LIBBS	LIB	Nacional	NA
LIFAR	LIF	Nacional	NA
LILLY	LLY	Americana	AM
LIMED	LM_	Americana	AM
LOPROFAR	LOP	Nacional	NA
LUPER	LR3	Nacional	NA
LA ROCHE POSAY	LRP	Francesa	FR
LUNDBECK	LUN	Dinamarquesa	DI
MADREVITA	MAV	Nacional	NA
MULTILAB	MB9	Nacional	NA
MERCK	MCK	Alemã	AL
MEDLEY	MD7	Nacional	NA
MEDQUIMICA	MDQ	Nacional	NA
MILIAN	MIA	Nacional	NA
MINANCORA	MIN	Nacional	NA

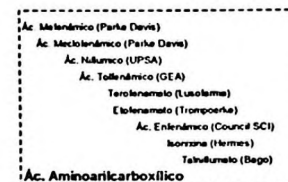
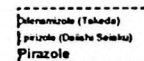
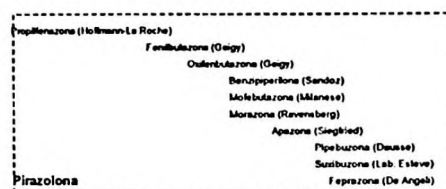
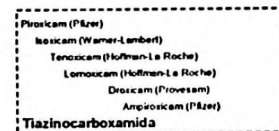
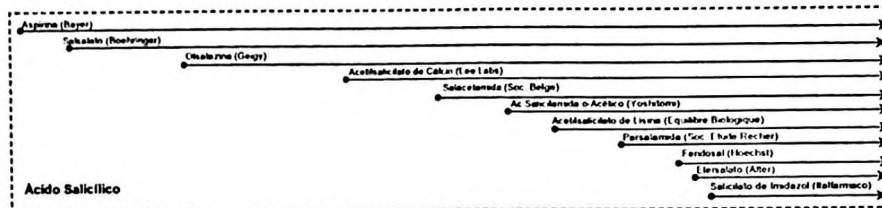
MILLER	MIR	Nacional	NA
MEIZLER	MIZ	Nacional	NA
MARJAN	MJA	Nacional	NA
MAKROFARMA	MKR	Nacional	NA
MILLET ROUX	MLL	Nacional	NA
MELPOEJO	MP_	Nacional	NA
MEPHA	MPH	Suiça	SU
MERCK SHARP DOHME	MSD	Americana	AM
MARTEL	MTL	Nacional	NA
MURIEL	MUI	Nacional	NA
NOVO NORDISK	N_N	Dinamarquesa	DI
NEO QUIMICA	N_Q	Nacional	NA
NECKERMAN	NCK	Nacional	NA
NESTLE	NES	Suiça	SU
NEOVITA	NEV	Nacional	NA
NIKKHO	NKO	Nacional	NA
NUTRILATINA	NNA	Nacional	NA
NOVARTIS CONSUMER	NV0	Suiça	SU
NOVAFARMA	NVA	Nacional	NA
NOVARTIS	NVR	Suiça	SU
OSORIO MORAES	O_M	Nacional	NA
ORGANON	ORG	Holandesa	HO
OLVEBRA	OVB	Nacional	NA
PIERRE FABRE	P_F	Francesa	FR
PHARLAB	P7B	Nacional	NA
PFIZER	PFZ	Americana	AM
PINUS	PIU	Nacional	NA
PHARMAKRON	PKN	Nacional	NA
PERNAMBUCANO	PMB	Nacional	NA
PRONATU	PNU	Nacional	NA
PROMOBEL	POB	Nacional	NA
PROFARB	PRB	Nacional	NA
PROFARMIG	PRF	Nacional	NA
PROCTER GAMBLE	PRG	Americana	AM
QUIMICA BIOLOGIA	Q_B	Nacional	NA
QUIMICO INDUSTRIAL	QIN	Nacional	NA
QUIMSUL	QUS	Nacional	NA
RANBAXY	RBV	Indiana	ID
REGIUS	REU	Nacional	NA
RIO PRETO	RIP	Nacional	NA
REFINACOES MILHO	RMH	Nacional	NA
ROCHE	ROC	Suiça	SU
ROYTON	ROY	Nacional	NA
SANOFI-AVENTIS	S_A	Francesa	FR
SANBER	SAB	Nacional	NA
SANIFER	SAF	Nacional	NA
SANOBIOL	SAO	Nacional	NA
SARDALINA	SD_	Nacional	NA
SIDEPAL	SDP	Nacional	NA
SEDABEL	SED	Nacional	NA
SERONO	SER	Suiça	SU
SUNDOWN HERBALS	SH_	Americana	AM
SCHERING PLOUGH	SHC	Nacional	NA
SCHERING DO BRASIL	SHG	Alemã	AL

SINTERAPICO	SIN	Nacional	NA
STEN KAL	SKA	Nacional	NA
SANKYO PHARMA	SKY	Japonesa	JA
SIMOES	SMO	Nacional	NA
SANIPLAN	SN2	Nacional	NA
SANITAS	SNS	Nacional	NA
SANVAL	SNV	Nacional	NA
SOBRAL	SOB	Nacional	NA
SUPPORT	SSP	Holandesa	HO
STEVIAFARMA	ST7	Nacional	NA
STIEFEL	STF	Americana	AM
SAUDE	SUD	Nacional	NA
SUNDOWN	SUV	Americana	AM
SERVIER DO BRASIL	SVR	Francesa	FR
SILVESTRE	SVS	Nacional	NA
SOLVAY FARMA	SVY	Belga	BG
TORRENT	TNT	Indiana	ID
TRB	TPQ	Nacional	NA
TEUTO BRASILEIRO	TTB	Nacional	NA
UNILEVER	U_E	Inglesa	IG
UNIAO QUIMICA F N	U_Q	Nacional	NA
VITAPAN	VAP	Nacional	NA
VICHY	VCY	Francesa	FR
VE PE	VEP	Nacional	NA
VITERNAT	VIA	Nacional	NA
VITAMED	VTM	Nacional	NA
WESP	WES	Nacional	NA
WHITEHALL	WHH	Americana	AM
WYETH	WYE	Americana	AM
YAKULT	YAK	Japonesa	JA
ZAMBON	ZAM	Italiana	IT
ZODIAC	ZD1	Argentina	AG
ZURITA	ZUR	Nacional	NA
BIOBRAS	N_N	Nacional	NA
CENTEON	ZLB	Alemã	AL
ICN FARMACEUTICA	ICN	Americana	AM
PRIMA	D_O	Nacional	NA
UCI FARMA	UCI	Nacional	NA

Apêndice 03

Arquiteturas de Anti-inflamatórios nos Últimos 200 anos

1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000



1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000

Indometacina (Merk & Co)
 Sulindacina (Roche)
Bulfonamida (Mylan)
 Ac. Metacrina (Rhône-Poulenc)
 Dichlorometacrina (Lange)
 Ac. Fenmetacrina (FJ)
 Metacrina (Mylan)
 Clometacrina (Cantoni)
 Fenmetacrina (FJ)
 Fenmetacrina (M-Hall Labs)
 Clometacrina (AIC)
 Sulindacina (Merk & Co)
 Tereftalato (F. Janssen)
 Zomepiracina (M-Hall Labs)
 Acemetacrina (Transporter Bayer)
 Antimetacrina (Ridder)
 Clometacrina (Cantoni)
 Fenmetacrina (Aparit)
 Clometacrina (St. Lab)
 Indometacrina (Sandoz Generale)
 Indometacrina (Labi-It)
 Fenmetacrina (FJ)
 Fenmetacrina (Ridder)
 Fenmetacrina (Schering AG)
 Fenmetacrina (Spole)
 Fenmetacrina (CIC Life Sci)
 Fenmetacrina Quacina (Sigma Test)
 Fenmetacrina (Proder)
 Fenmetacrina (Ridder)
Ac. Arilbutirico

Fenbutacina (O. Farnetti)
Ac. Arilbutirico
 Bumetanide (Geigy)
 Zomepiracina (Meggens)
 Fenbutacina (Jetta)

Clofenacato (Smith-Meyers)
 Fenbutacina (Sci. Union Farm.)
 Fenbutacina (Synthelabo)
Ac. Arilcarbossilico

Suprofenico (Boehr)
 Ac. Fenpropione (Rhône-Poulenc)
 Fenpropione (Boehr)
 Fenpropione (Rhône-Poulenc)
 Fenpropione (Synthelabo)
 Fenpropione (Synthelabo)
 Ac. Fenpropione (Ciba-Geigy)
 Fenpropione (Ciba)
 Fenpropione (Boehr)
 Ac. Fenpropione (Roussel-UCLAF)
 Fenpropione (Ciba)
 Fenpropione (L. B.)
 Fenpropione (L. B.)
 Fenpropione (Hoffman-La-Roche)
 Fenpropione (Mitsubishi & Roberts)
 Fenpropione (Tashiro)
 Fenpropione (Janssen)
 Fenpropione (Lab. Jacques Legras)
 Fenpropione (Antonio Gallardo)
 Fenpropione (Sankyo)
 Fenpropione (Dumppen)
 Fenpropione (Nippon Chemphar)
Ac. Arilpropionico

1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000

Apêndice 04

DADOS IMS 2001 – 2005 (vendas de AINEs, Analgésicos e Antipiréticos)

PRODUTO/ EMPRESA	MAT ~ 06/2001	MAT ~ 06/2002	MAT ~ 06/2003	MAT ~ 06/2004	MAT ~ 06/2005	MAT ~ 06/2001	MAT ~ 06/2002	MAT ~ 06/2003	MAT ~ 06/2004	MAT ~ 06/2005
	LC-Reais	LC-Reais	LC-Reais	LC-Reais	LC-Reais	UNIDS	UNIDS	UNIDS	UNIDS	UNIDS
SELECTED TOTAL	1.185.151,11	1.250.676,86	1.379.152,20	1.616.691,26	1.714.299,70	143.712,954	141.678,727	136.769,579	136.976,231	136.080,932
ANTI- REUMAT.N/ESTEROIDES	623.195,193	615.284,873	701.781,150	809.875,826	811.337,801	69.678,886	67.634,347	66.638,993	66.756,984	64.956,839
CATAFLAM GEIGY NVR	124.705,434	95.395,689	88.806,307	82.439,343	75.352,607	17.905,768	13.614,709	10.958,941	8.885,472	7.785,178
ARCOXIA MSD	0	2.171,222	33.705,921	48.796,763	71.248,204	0	118,446	1.576,236	1.922,708	2.444,416
CELEBRA PFZ	40.882,245	53.315,428	63.926,780	63.316,168	57.905,582	2.581,196	3.260,607	3.420,393	2.922,273	2.521,115
VOLTAREN GEIGY NVR	72.791,026	50.319,695	49.042,974	46.085,434	45.261,257	9.224,332	6.389,508	5.535,419	4.674,491	4.331,169
BEXTRA PFZ	0	0	1.478,812	31.478,063	34.570,526	0	0	50,801	1.040,631	1.146,898
SCAFLAM SHC	25.741,197	25.946,016	24.221,979	30.404,874	33.530,560	2.284,723	2.401,814	2.120,632	2.395,943	2.493,090
NISULID A4H	31.204,780	30.379,158	24.602,743	24.194,905	33.132,821	2.807,533	2.849,424	2.118,422	1.865,967	2.330,753
VIQXX MSD	50.150,931	69.272,993	89.832,282	111.811,784	30.970,744	3.058,218	4.216,276	4.604,352	4.864,074	1.271,431
FLOTAC NVR	29.324,980	33.141,068	33.161,822	30.177,086	27.191,404	3.423,793	3.248,757	2.776,207	2.328,187	2.098,827
BIOFENAC A4H	25.039,877	21.889,295	25.289,576	25.801,113	25.728,612	3.542,915	3.157,968	3.208,067	2.784,993	2.553,013
FELDENE PFZ	23.016,603	21.056,625	21.459,279	21.945,889	24.332,707	2.210,706	2.012,916	1.770,941	1.568,508	1.600,436
PROFENID S_A	20.180,628	19.491,056	19.442,442	19.965,702	21.803,221	1.909,179	1.892,929	1.634,157	1.488,635	1.516,589
NIMESULIDA MG MD7	347,934	7.933,571	12.001,541	14.916,965	19.353,903	58,761	1.153,167	1.571,985	1.785,477	2.226,112
CONDROFLEX ZD1	0	0	0	16,065	16.982,716	0	0	0	255	264,288
MOVATEC B_I	14.746,724	13.953,991	13.371,044	12.707,466	13.465,035	1.043,771	995,884	836,520	680,768	665,888
DICLOFEN.POTASI MG MD7	4.129,173	11.215,437	11.793,105	13.716,595	13.441,242	859,037	2.302,958	2.182,117	2.171,794	2.033,471
ALGINAC MCK	0	0	2.042,853	6.078,098	13.095,485	0	0	143,484	365,631	908,678
PROFLAM EUF	7.971,682	6.200,641	8.038,288	9.749,366	12.844,682	533,384	413,783	489,365	530,362	710,047
NIMESULIDA MG E3S	0	0	2.548,077	6.145,733	11.055,055	0	0	334,006	743,066	1.301,836
FLANAX BAY	4.566,047	4.533,510	4.864,096	8.920,983	10.517,100	613,948	570,854	533,564	847,602	943,577
DICLOFENACO SOD.MG MD7	1.724,911	7.085,627	7.979,292	9.440,741	10.247,889	355,852	1.402,887	1.415,941	1.464,507	1.522,306
TILATIL ROC	20.505,904	17.111,406	14.511,486	9.893,206	9.759,797	1.132,798	1.042,242	849,189	728,297	714,467
LOXONIN SKY	2.130,084	3.346,914	3.762,807	6.279,128	9.383,867	150,002	226,365	324,665	533,823	778,968
BI-PROFENID S_A	6.186,276	7.374,681	7.249,230	6.922,136	8.959,621	446,616	528,855	472,415	395,029	478,829
ARTRODAR TPQ	6.013,382	6.831,128	8.337,389	8.884,881	7.877,721	147,470	161,172	174,037	161,816	134,750
INICOX FQM	2.681,153	4.093,723	5.997,112	6.965,979	7.820,049	208,543	336,518	459,416	487,169	525,260
DINAFLEX ZD1	0	1.478,970	6.430,658	9.956,678	7.505,170	0	36,853	141,962	194,372	138,431
BUTAZONA CALCICA B_I	6.511,554	6.357,970	6.821,282	7.190,621	7.497,091	364,715	369,717	363,243	350,954	351,880
NAPROSYN BAY	5.463,507	5.445,952	5.725,661	6.079,761	6.278,973	629,084	629,967	591,401	555,863	540,479
DICLOFEN.POTASI MG E3S	0	1.544,556	2.975,984	4.685,813	5.946,099	0	318,370	540,118	751,771	896,048
DICLOF.COLESTIR.MG MD7	0	0	88,378	3.171,087	5.220,710	0	0	9,927	346,839	545,475
FLOGENE A4H	7.272,768	6.441,432	7.826,286	6.532,438	4.375,136	578,465	526,879	577,236	436,775	281,537
DICLOFEN.RESINA.MG MD7	1.335,063	3.634,264	4.217,157	5.404,064	4.130,374	385,072	1.046,987	1.096,210	1.205,950	871,373
INDOCID MSD	3.732,261	3.635,935	3.920,921	3.763,266	4.024,059	459,522	466,838	446,457	374,793	379,088
ARTREN MCK	4.804,599	3.545,196	3.578,518	3.680,220	3.681,209	741,631	567,018	518,865	455,604	423,853
NEOTAREN N_Q	1.995,278	1.589,611	2.576,847	3.418,311	3.197,042	576,676	472,944	680,462	792,466	700,799
NEOTAFLAN N_Q	1.199,750	1.553,023	3.194,377	3.864,042	3.188,935	251,211	333,612	605,797	646,435	509,726
ARTROSIL A4H	7.099,473	5.928,373	4.183,194	3.513,703	2.955,606	359,585	315,712	211,763	164,993	134,895
DICLOFEN.POTASI MG NVR	0	0	0	0	2.878,995	0	0	0	0	360,594
CICLADOL F_I	3.384,750	3.057,369	2.927,284	2.777,810	2.858,743	317,058	289,176	243,670	202,884	193,725
INFLAMENE F_I	4.301,714	3.412,861	3.180,518	3.037,493	2.790,011	686,000	553,708	451,140	374,728	317,143
DICLOFENACO SOD.MG NVR	0	0	12,273	525,070	2.576,669	0	0	1,636	68,549	319,703
PIROXICAM MG E3S	449,540	1.011,443	1.046,745	1.708,230	2.524,743	92,602	215,198	191,628	266,456	368,236
FENAREN U_Q	4.185,505	3.913,940	3.988,707	3.424,079	2.515,148	599,351	572,901	505,413	381,563	268,431

BENFLOGIN	A4H	2.715.404	2.245.915	2.230.132	2.422.003	2.504.792	905.641	777.349	692.601	667.865	664.020
TENOXICAM MG	E3S	666.909	1.311.182	1.310.382	1.086.850	2.436.879	69.841	140.740	115.686	86.077	179.788
DICLOFEN POTASI MG RBY		137.497	1.292.077	2.827.970	3.990.947	2.408.402	38.845	339.122	614.245	708.795	398.549
MELOXICAM MG	MCK	0	0	268.467	2.104.212	2.365.421	0	0	25.644	190.013	201.863
DICLOFEN.POTASI MG BT4		0	133.297	1.298.217	1.799.278	2.301.580	0	26.535	236.144	287.274	344.579
CETOPROFENO MG	MD7	0	0	134.249	1.163.271	2.283.800	0	0	16.655	118.630	213.446
BUTAZOLIDINA GEIGY NVR		2.332.314	2.245.129	2.277.651	2.320.422	2.271.605	578.036	551.208	490.626	442.701	408.713
MELOXICAM MG	MD7	0	0	0	198.161	2.234.781	0	0	0	18.252	192.034
DICLOFENACO SOD.MG RBY		0	307.117	794.998	2.168.019	2.208.210	0	70.218	153.503	375.352	351.567
DICLOFENACO SOD.MG BT4		0	142.226	1.254.518	1.534.315	2.196.846	0	28.006	228.001	242.481	325.757
NEOSULIDA	N_Q	873.801	587.522	1.422.900	2.219.726	2.113.174	115.742	81.748	178.859	249.671	224.678
ACECLOFENACO MG	RBY	0	0	168.212	886.534	1.858.027	0	0	15.358	74.422	145.096
DICLO P	U_Q	394.270	544.623	916.024	2.024.285	1.772.733	58.584	105.741	181.892	348.609	288.405
MOTRIN	PFZ	1.722.647	1.560.910	1.496.004	1.584.377	1.755.261	144.733	133.125	111.925	103.319	107.848
CATAFLEX	CF2	363.461	818.633	1.115.664	2.016.378	1.705.025	63.272	141.964	199.346	342.204	269.946
MELOXIL	AT_	2.079.235	2.130.417	1.525.145	1.405.225	1.434.873	163.969	144.461	92.275	76.876	73.066
DICLOFEN POTASI MG ATX		0	0	836.027	2.019.815	1.403.445	0	0	121.816	276.102	187.126
CIMELIDE	CM5	0	100.075	381.804	1.114.662	1.352.651	0	15.782	52.312	133.245	152.703
NIMESILAM	E3S	429.566	305.224	451.386	966.849	1.340.913	54.505	40.756	69.053	144.126	191.525
DICLOFENACO SOD MG BF8		0	0	0	410.116	1.311.670	0	0	0	75.572	216.646
DICLOFEN.POTASI MG BF8		0	0	0	302.310	1.299.852	0	0	0	57.910	218.094
MELOXICAM MG	E3S	0	35.241	382.354	518.571	1.296.262	0	5.654	55.799	66.824	122.485
SCALID	U_Q	1.958.330	1.649.236	1.437.030	1.364.586	1.205.265	190.066	157.847	124.856	103.021	86.052
PROBENXIL	CM5	373.427	382.165	755.610	1.310.433	1.201.878	81.655	104.544	163.089	256.684	226.530
NIMESULIDA MG	EUF	0	3.415	447.834	567.184	1.193.004	0	605	74.036	83.982	162.026
BELFAREN	BLF	0	0	0	335.860	1.187.604	0	0	0	86.477	290.368
MOVACOX	HEX	0	114.541	363.227	654.055	1.153.824	0	11.957	34.208	54.173	89.525
DICLOFEN.RESINA.MG BT4		0	96.590	826.830	1.386.968	1.152.044	0	27.466	214.875	316.749	247.631
FLOXICAM	N_Q	216.095	429.822	698.211	1.077.356	1.058.440	75.148	144.310	206.500	279.918	258.726
BREXIN	GRO	1.675.794	1.201.078	1.342.832	1.187.789	1.048.822	167.596	123.338	111.854	84.345	71.312
VOLTAFLEX	E3S	1.197.613	748.702	668.761	796.030	1.003.228	196.132	135.890	115.929	126.694	142.799
MELOXICAM MG	EUF	0	0	0	27.833	992.985	0	0	0	2.653	93.793
NIMESULIDA MG	NVR	0	0	0	0	986.173	0	0	0	0	109.573
TENOXICAM MG	ATX	0	134.969	815.404	1.150.768	953.472	0	12.761	70.932	87.771	70.014
BIOFLAC	CT6	0	26.658	269.288	573.385	901.028	0	2.853	27.160	51.345	74.641
DELTAREN	DLT	300.760	272.028	658.352	865.608	829.430	59.083	56.074	120.293	147.039	133.220
DICLOFEN.RESINA.MG E3S		0	0	0	0	819.221	0	0	0	0	176.556
ARTRIL	FAS	657.506	578.135	573.014	700.083	800.539	93.994	81.500	72.956	78.530	83.955
NIMESULIN	CF2	167.948	534.538	493.212	869.092	774.311	20.844	63.442	55.836	89.702	76.115
BENEVRAN	E3S	975.620	608.752	767.889	861.451	747.606	168.586	112.298	153.074	142.908	111.807
ZOTAC	N_Q	0	0	0	701.474	731.310	0	0	0	46.655	46.317
NIMALGEX	HEX	98.534	615.179	435.916	643.131	711.087	14.836	94.270	57.600	75.611	77.679
FLANAREN	TTB	761.918	1.479.558	1.108.178	918.249	682.277	206.411	398.885	268.938	202.706	152.646
DICLOFEN.POTASI MG MPH		0	0	0	398.044	676.818	0	0	0	61.157	98.630
ARFLEX	DFP	0	0	0	0	653.875	0	0	0	0	43.505
FLOGILID	LR3	2.039.160	847.146	761.810	787.034	652.137	282.680	126.105	103.500	94.821	73.994
TEOREMIN	A4H	805.131	749.675	710.792	673.413	643.589	57.012	54.212	45.318	38.187	34.330
DESINFLEX	DFP	0	2.518	75.039	438.233	641.382	0	602	13.324	61.358	83.008
DICLOFENACO SOD.MG MPH		0	0	0	511.893	623.076	0	0	0	87.035	97.192
DICLOFENACO SOD.MG HEX		26	88.610	531.525	816.396	623.026	6	20.566	114.014	152.250	109.078
NAPROXENO MG	BT4	0	0	0	0	621.231	0	0	0	0	85.141
INFLALID	E3S	1.159.720	641.930	387.564	691.228	609.309	115.304	69.918	50.415	79.542	65.893
FENAFLAN	TTB	700.572	1.108.236	846.523	696.249	604.819	239.284	375.553	259.716	192.997	160.934
FLOGAN	MCK	2.830.599	1.746.827	1.362.026	1.174.632	591.997	480.256	313.526	221.271	169.634	77.068
PIROXICAM MG	BT4	0	446.696	816.949	607.135	576.993	0	68.934	114.328	74.184	65.943
DICLOF	BRT	108.866	216.905	169.459	430.760	534.865	32.132	65.858	40.858	81.939	90.291

DORIFLAN	LR3	527.817	379.934	468.303	724.377	533.191	98.314	69.402	77.647	117.654	90.920
TILOXICAN	HEX	88.471	356.379	492.783	406.195	467.248	9.392	37.222	45.871	33.035	35.655
DICLOFENACO SOD.MG CIN		0	0	51.985	996.862	463.083	0	0	4.667	156.886	75.515
TENOTEC	A4H	3.943.720	2.695.781	1.019.889	577.155	460.617	261.338	192.366	71.790	38.235	30.023
CETOPROFENO MG	E3S	0	20.853	48.698	205.597	458.176	0	4.510	9.533	25.399	50.423
TEFLAN	U_Q	10.639	129.445	164.360	213.942	456.349	737	10.167	11.386	19.838	29.980
NIMESULIX	TTB	67.288	719.976	628.998	215.871	443.596	11.828	108.863	90.235	26.826	54.818
LUPAREN	LR3	280.718	254.607	244.310	430.535	415.871	34.217	31.299	28.456	48.910	53.831
FLAMADOR	E3S	0	0	354.803	434.537	411.810	0	0	40.596	45.517	39.915
NAPROXENO MG	ATX	0	0	163.098	473.882	411.020	0	0	25.656	70.799	62.718
DICLAC	HEX	0	0	0	90.451	409.506	0	0	0	21.148	91.446
RESODIC	VTM	0	0	0	0	406.937	0	0	0	0	29.213
DICLOSODICO	MB9	0	22.557	44.921	97.452	405.413	0	6.056	11.686	22.165	89.438
MELOXIGRAN	E3S	34.257	118.534	202.038	302.454	404.210	4.797	13.180	17.597	22.037	23.855
NISALGEN	UCI	1.217.939	954.896	682.071	472.007	388.259	134.805	109.224	73.294	45.471	35.179
FLOGAN AI	MCK	672.004	502.334	456.688	438.887	367.264	118.268	90.861	76.067	66.419	52.209
TILONAX	CF2	0	0	166.273	374.615	367.233	0	0	15.529	30.890	28.503
FENAFLAN D	TTB	416.128	662.128	416.848	363.296	361.489	71.955	113.884	63.594	47.295	44.876
OLFEN	MPH	1.105.136	1.375.395	1.824.114	1.205.398	356.700	180.263	221.218	252.151	153.213	42.260
OPTAFLAN	G7L	0	49.897	98.983	270.420	356.679	0	6.921	12.419	28.513	35.457
UNIPROFEN	U_Q	171.869	110.775	132.727	286.559	345.640	20.577	13.937	14.821	26.710	30.465
INFLANAN FC	MJA	616.031	578.305	468.961	385.250	326.754	119.222	97.440	69.535	48.816	38.377
CEPROFEN	N_Q	44.253	61.793	172.448	299.457	326.032	4.590	6.520	15.963	31.653	34.067
FASULIDE	BNK	79.012	43.452	20.589	56.163	325.033	7.429	4.188	2.093	5.182	28.919
CLOFENID	CF2	0	19.313	190.786	577.635	319.105	0	4.371	42.109	116.680	60.739
DICLAC SR	HEX	0	11.857	248.845	220.905	317.785	0	1.394	26.709	20.788	28.246
SINTALGIN	SVY	1.817.742	1.163.542	728.922	483.678	315.799	169.567	112.764	63.227	36.849	23.471
ANARTRIT	HEX	123.151	233.604	200.261	230.557	312.546	32.026	65.801	53.420	49.227	62.311
PIROXICAM MG	ATX	0	41.473	534.013	635.010	304.099	0	7.328	84.903	91.439	42.720
PIROXICAM MG	RBY	0	0	121.619	369.295	299.099	0	0	19.138	55.917	42.070
NAPROX	TTB	112.767	417.075	294.695	193.708	294.628	12.252	43.790	27.970	16.062	21.077
PIROXIN	CF2	29.120	190.325	265.155	342.482	293.880	8.497	58.623	72.649	81.852	65.917
TENOXICAM MG	RBY	0	0	123.215	476.236	286.948	0	0	10.893	38.826	21.939
NAPROXENO MG	TTB	0	0	0	26.249	281.841	0	0	0	3.602	42.956
ARTRINID	U_Q	47.073	27.004	76.976	293.662	280.669	4.922	2.638	7.116	24.164	20.582
BEFLOX	BLF	0	0	0	30.084	264.368	0	0	0	1.784	15.441
CETOPROFENO MG	EUF	10.026	59.591	111.549	184.278	252.606	2.173	13.497	21.666	31.742	39.223
DICLOFEN.POTASIOMG TTB		922	6.090	114.993	137.387	248.637	440	2.813	22.848	24.567	42.305
RHEUMARTROSE	H_V	562.766	458.973	351.910	268.651	238.329	110.294	53.705	41.536	31.718	28.138
IBUFRAN	N_Q	21.627	22.000	107.525	320.316	233.189	2.178	2.167	9.191	24.864	17.807
CETOPROFENO MG	RBY	0	0	0	53.320	225.090	0	0	0	4.765	18.947
DICLOF.COLECTIR.MG E3S		0	0	0	0	224.042	0	0	0	0	23.575
CINAFLAN	BRT	15.794	81.096	149.310	210.779	221.219	3.708	20.389	35.353	43.875	43.666
SCAFLOGIN	GLO	0	0	0	0	213.668	0	0	0	0	30.958
PIROXENE	SVY	1.036.200	525.083	316.408	267.354	207.353	175.974	90.823	43.254	31.671	23.166
NISOFLAN	GOB	0	0	0	16.140	206.423	0	0	0	1.857	23.613
DICLOF.COLECTIR.MG NVR		0	0	0	0	203.852	0	0	0	0	20.591
INFLAREN	CFL	329.783	280.317	420.393	296.386	196.520	96.323	88.702	118.926	72.201	44.883
OPTAMAX	GLO	25.218	24.243	138.985	142.003	195.926	7.347	7.030	39.428	37.892	54.127
INFLADOREN	HEX	230.656	290.681	454.195	381.167	193.924	60.392	73.333	101.602	71.554	25.678
PIROXAN	GLO	0	0	80.102	114.685	180.603	0	0	22.094	26.791	40.128
IBUPRIL	TTB	133.646	202.892	184.324	83.621	167.135	23.729	33.463	28.738	12.384	24.009
MELOTEC	E3S	99.672	180.373	190.075	195.429	166.845	12.874	16.617	14.007	12.306	9.919
DELTAFLAN	DLT	13.732	19.180	22.491	77.499	159.508	1.231	1.927	2.219	9.676	15.985
PIROXICAM MG	HEX	0	74.542	245.566	111.806	154.863	0	19.369	57.912	23.266	30.209
VOLTAFLAN	BNK	0	95	270.993	134.415	144.089	0	11	37.113	16.701	17.255

INFLAX	AT_	619.304	441.788	222.040	185.491	141.511	97.608	62.351	28.348	20.533	14.743
INFLAMEX	MDQ	0	0	0	21.586	139.083	0	0	0	5.020	32.345
NIMELID	VAP	2.198	37.008	48.133	23.272	130.970	331	5.792	7.118	2.902	14.399
DICLOFEN RESINA.MG	TTB	0	13.778	162.452	81.306	127.040	0	4.050	44.784	20.000	29.758
PIROXICAM MG	MCK	81.468	246.939	173.826	132.124	125.726	10.129	31.172	19.476	12.976	11.629
NIMESUBAL	BAL	0	0	0	9.415	118.768	0	0	0	1.158	14.331
ANFLENE	TTB	543.137	190.021	241.296	60.417	117.420	181.643	59.646	69.372	16.037	28.513
DEFLOGEN	U_Q	452.452	324.235	141.638	81.876	111.292	50.884	36.307	14.723	11.008	14.207
DICLONACO	DUC	167.059	89.442	123.477	140.278	107.132	51.997	26.677	33.293	33.302	23.566
FLAMOSTAT	CM5	57.235	33.290	47.355	122.399	103.088	15.602	9.343	11.726	27.168	21.384
LOMBALGINA	N_Q	511	2.928	28.902	152.053	101.547	149	847	7.335	34.874	21.932
CETOPROFENO MG	ATX	0	0	8.874	186.332	95.275	0	0	974	19.839	9.656
BUTACID	VAP	0	0	41.276	107.936	90.253	0	0	818	1.935	1.525
FLAMADENE	HBF	85.067	79.296	84.697	82.015	87.813	19.211	16.009	15.081	12.956	13.075
TENOXIL	MDQ	0	0	0	6.979	84.986	0	0	0	597	7.270
NAPRONAX	N_Q	0	0	23.764	88.105	77.604	0	0	2.972	11.392	9.571
DICLONAX	HTZ	0	3.342	83.434	98.673	77.580	0	884	20.467	21.489	16.072
FISIOREN	DUC	6.138	7.401	18.617	70.208	71.912	1.649	2.202	4.114	12.902	11.907
FLAMALGEN	VAP	700	11.443	23.618	24.607	70.689	203	3.416	6.321	5.618	15.916
NIMESULIDA MG	N_Q	0	0	0	16.051	68.127	0	0	0	2.400	9.923
INFLAMAX	ELO	23.318	18.444	27.573	41.750	66.815	3.738	3.025	4.015	5.419	8.325
CECOFLAN	VAP	0	1.265	9.053	16.485	66.382	0	98	624	1.018	3.952
CLOFEN S	NCK	206	8	295	0	65.591	49	2	5	0	7.327
MEVAMOX	TTB	283.918	117.202	124.532	68.235	64.703	35.061	10.273	11.148	5.352	4.077
ALGY-FLANDERIL	VAP	7	4.364	10.106	7.447	62.474	2	724	1.645	1.174	7.584
TENOXEN	BT4	470.410	296.794	163.861	110.281	60.983	37.811	23.550	12.032	7.659	3.329
TENOXICAM MG	EUF	0	8.322	19.400	92.097	60.921	0	52	113	416	287
PIROXICAM MG	CIN	0	0	12.175	254.710	60.099	0	0	1.283	40.073	8.492
DICLONIL	HTZ	0	2.900	78.361	103.965	58.966	0	767	19.066	22.635	12.261
BALDAFLAM	BSS	0	0	5.582	49.108	55.623	0	0	876	7.690	7.456
DORAPLAX	LR3	0	1.770	53.710	133.274	54.248	0	48	1.311	2.931	1.111
MELOXICAM MG	BT4	0	0	0	0	54.032	0	0	0	0	5.378
IBUPROFAN	BNK	0	0	1.189	15.139	53.741	0	0	91	1.089	3.681
DICLOSOD	HBF	0	0	0	0	53.509	0	0	0	0	11.944
ARTRITEC	P7B	0	0	0	24.483	52.133	0	0	0	2.035	4.216
MOVOXICAM	BNK	64.849	39.380	36.694	38.972	51.798	5.664	3.820	2.865	2.585	3.459
DICLONATRIUM	FC2	0	0	0	50.223	50.739	0	0	0	2.831	2.789
LOXAM	N_Q	45.283	61.780	75.022	92.795	49.913	5.757	8.057	8.637	9.485	4.955
NACLOFAN	HPO	0	0	0	0	49.637	0	0	0	0	1.336
DIFENAN	ROY	62.557	98.910	94.539	61.339	48.255	15.343	25.009	22.281	13.543	10.513
BALDAREN	BSS	0	0	0	0	46.540	0	0	0	0	6.824
DICLOKALIUM	FC2	0	0	0	23.117	45.845	0	0	0	1.158	2.206
VENDREX	Q_B	186.895	165.187	204.077	158.723	45.197	21.866	19.725	21.722	14.174	3.723
DORFLAN	CAZ	0	1.018	3.148	39.456	37.784	0	116	344	5.847	5.149
NACLOFEN	HPO	0	0	0	8.186	35.688	0	0	0	1.811	4.166
DIOXAFLEX	BAG	0	0	28.885	63.782	35.575	0	0	3.784	8.139	4.542
VOLTRIX	BNK	16.661	13.650	28.424	44.715	35.442	3.872	3.330	6.762	9.655	7.218
PIROFLAM	BLF	0	0	0	6.662	34.603	0	0	0	1.649	8.565
DORMELOX	DLT	47.410	44.348	20.872	13.849	31.925	3.306	3.618	1.613	952	1.900
MELOXICAM MG	GM2	0	0	0	0	31.301	0	0	0	0	2.955
FARMOXICAM	P7B	0	0	0	7.402	30.537	0	0	0	1.961	7.788
REUMADIL	HBF	0	0	0	0	29.230	0	0	0	0	5.149
DICLOFENACO SOD.MG	TTB	6.075	12.025	4.122	4.784	18.550	2.123	4.331	1.272	1.400	5.424
ABIFLAN	A4T	0	0	0	0	18.125	0	0	0	0	2.100
FELDRAN	VAP	0	0	1.436	7.663	18.065	0	0	310	1.644	3.704
UREDOL	SMO	37.237	29.450	26.854	24.092	17.646	11.132	8.894	8.189	7.345	5.380

GENOREN	G6A	0	0	0	0	17.463	0	0	0	0	3.987
FELDOX	FRM	16.768	17.742	15.993	14.860	16.687	2.266	2.765	2.042	1.701	1.788
LISEDEMA	CLX	104.682	71.437	53.254	40.360	14.982	11.650	7.563	5.355	3.612	1.259
FLANAKIN	KIN	0	0	8	4.985	14.902	0	0	2	1.117	2.996
CETOPROFENO MG	CT6	0	0	0	1.510	13.742	0	0	0	9	76
MENOXITON	ROY	0	0	0	0	12.448	0	0	0	0	1.178
FLADON	D_O	0	0	7.632	15.906	11.423	0	0	802	1.669	1.149
NODOR	P5U	0	0	0	0	10.892	0	0	0	0	1.384
DICLOF.COLESTIR MG	GM2	0	0	0	0	10.727	0	0	0	0	1.070
POLTAX	GOB	0	0	0	0	10.426	0	0	0	0	1.463
DICLOFEN RESINA MG	GM2	0	0	0	0	9.929	0	0	0	0	2.060
NIMESULON	SNV	205.250	60.227	29.400	13.870	9.763	29.779	8.800	3.667	1.591	1.020
FLODIN DUO	ZD1	0	0	0	0	9.723	0	0	0	0	678
REUFLEN	NVA	0	1.234	2.596	21.427	9.527	0	39	82	677	301
PIROXICAM MG	GM2	0	0	0	0	9.195	0	0	0	0	1.536
INFLAREN-K	CFL	3.144	1.280	8.989	19.049	8.821	714	312	1.939	3.513	1.534
REUMOTEC	VAP	0	0	910	1.919	8.351	0	0	78	154	631
PIROXICAM MG	N_Q	0	0	0	0	7.783	0	0	0	0	930
CLOFEN K	NCK	1.868	670	240	141	7.669	440	173	5	6	914
FLOGIREN	SNV	56.964	41.982	26.463	17.250	7.156	15.555	11.299	6.532	3.886	1.513
BENZITRAT	U_Q	220.723	189.711	140.409	4.110	7.116	53.162	39.892	27.290	695	993
PIROXIL	SNV	19.149	10.516	16.058	7.848	6.659	7.732	4.320	6.015	2.688	2.201
MEBRON	NKO	93.309	81.294	64.212	62.478	6.504	9.887	7.719	5.455	4.711	489
TITENIL	GOB	0	0	0	0	6.476	0	0	0	0	498
FELDANAX	GOB	0	0	0	7.852	6.220	0	0	0	2.013	1.574
PIROGREEN	GP8	29.572	45.060	28.324	15.658	6.210	12.868	20.055	11.386	5.262	1.960
DICLOFENACO SOD.MG	DUC	8	1.394	2.807	5.071	5.938	3	515	990	1.712	1.313
SODIX	GOB	0	0	0	0	5.457	0	0	0	0	1.187
FLAMATRAT	VAP	160	5.616	14.212	6.330	4.787	37	1.299	2.804	1.124	789
DICLOFENACO SOD.MG	E3S	727.350	2.544.297	3.395.164	1.758.493	4.782	157.604	532.508	591.360	293.085	426
BRONXAZOL	BLF	0	0	0	7.471	4.706	0	0	0	1.132	713
DORGEN	CAZ	13.190	10.648	5.771	1.641	3.747	2.035	1.587	825	208	439
DECORFEN	GP8	0	393	14.565	18.760	3.639	0	85	3.143	3.542	796
DICLOFENACO RESINA	LR3	5.706	13.824	20.754	21.554	3.164	1.035	2.480	3.705	3.849	565
DIADEN	NCK	0	0	0	0	3.147	0	0	0	0	356
KINDAREN	KIN	0	268	1.843	9.080	3.017	0	93	555	2.239	711
DICLOFENACO SOD.MG	N_Q	430	2.834	4.079	5.649	2.767	157	1.074	1.665	2.008	929
CATAREN	BRT	6.497	0	199	52.274	2.573	1.509	0	37	9.711	370
FLEXAMINA	CLX	285	129	733	0	2.547	11	5	28	0	89
DORETRIM	NVR	35.620	21.452	10.310	1.808	2.453	2.471	1.476	669	116	147
DICLOFEN	PFZ	498.917	246.424	153.263	74.315	2.433	81.148	40.712	23.384	10.776	370
PARARTRIN	CAZ	0	37	150	0	2.249	0	3	15	0	215
LOXIFLAN	FAS	140.228	76.478	26.060	6.600	2.204	13.834	7.494	2.543	732	229
INFLAGEL	E3S	159.725	153.425	134.267	126.262	1.925	12.537	12.470	9.860	7.910	115
CLOFENAK	MD7	247.074	104.986	14.231	1.749	1.808	65.341	28.612	3.339	349	388
PIROXINID	DUC	0	0	13	3.479	1.801	0	0	2	570	347
DNAREN	ARI	10.811	1.329	1.058	400	1.761	2.535	329	236	78	326
INJEFLEX	ZD1	0	0	432.090	264.877	1.497	0	0	8.976	5.308	28
INFEXICAN	HBF	0	0	0	0	1.273	0	0	0	0	89
NISUSIF	SIN	0	0	0	2.259	1.240	0	0	0	259	138
BUTAZONIL	TTB	25.163	46.603	12.052	11.885	1.086	5.099	9.324	2.140	1.868	162
BUTAZIL	N_Q	6.130	6.670	9.679	2.662	1.058	1.250	1.259	1.709	413	156
NISUFLEX	CAZ	0	368	0	0	920	0	32	0	0	64
NAPROXENO SOD MG	ATX	0	0	184.195	188.168	842	0	0	30.182	28.597	128
NISUFLAN	CAZ	4.614	5.708	2.542	1.455	697	450	557	248	142	68
HICLOFEN	H_I	0	2.112	5.119	2.624	643	0	5.151	11.816	5.356	1.312

LONAFLAM	MCK	24.472	208.885	339.704	174.371	640	4.399	35.517	39.891	18.516	72
INFLANAN	MJA	58.183	39.541	6.589	633	630	11.423	7.374	1.243	79	74
FLOGESIC	KLR	64.810	75.092	29.538	506	623	9.573	11.641	6.530	100	121
GENOSULID	G6A	0	0	0	0	573	0	0	0	0	63
FENILBUTAZONA	VAP	490	5.288	10.094	1.487	496	95	201	266	33	11
REUMAXICAN	SIN	0	0	0	889	429	0	0	0	122	57
REUMAT	SIN	15	29	430	294	405	3	6	88	48	61
MELONAN	CF2	22.071	32.368	38.387	21.642	364	2.954	4.176	4.274	2.156	34
ORTOFLAN	MD7	345.008	226.303	134.486	2.338	353	67.909	45.582	24.820	372	43
AUGELIT	CAT	112.701	101.336	4.151	2.140	352	24.221	23.702	855	389	64
NEO BUTAZOL	N_Q	26.743	14.031	6.054	8.868	332	544	293	107	142	5
SIFDICLOP	SIN	0	0	0	413	304	0	0	0	97	69
NIMEDALIN	BFR	0	0	0	975	290	0	0	0	117	35
TRICIN	CAT	10.429	53.161	6.028	2.464	259	2.254	12.423	1.227	448	47
ALIVIAN	CAZ	0	0	0	0	219	0	0	0	0	21
MELOFLAN	GP8	0	0	4.967	11.685	217	0	0	649	1.448	26
DICLOFARMA	FM_	0	0	0	0	216	0	0	0	0	9
PIROXIFLAM	SKY	345.275	258.708	178.172	7.285	196	60.344	45.794	29.403	1.236	32
DICLOFENACO SODICO ABT		1.547.371	88.119	12.580	490	142	309.721	19.124	2.442	89	22
SIFNACO	SIN	0	0	0	832	120	0	0	0	195	27
TENOXICAM MG	GM2	0	0	0	0	75	0	0	0	0	6
TENOBIO	BFR	0	0	0	0	59	0	0	0	0	4
DICLOFENACO SOD.MG U_Q		0	0	0	0	55	0	0	0	0	2
PRODOFENACO P	PDO	17.080	6.707	2.469	138	45	4.161	1.696	609	34	11
HYNAREN	HYP	0	0	83	371	41	0	0	2	9	1
DICLOFENACO POTASI ABT		2.093.937	141.952	1.027	192	40	459.092	31.755	271	46	9
ACEFLAN	U_Q	261.989	208.581	217.941	16.731	33	20.202	16.087	15.113	1.035	2
TENOXICAN	ABT	590.515	99.511	217	104	26	63.108	11.433	25	12	3
GLUCOSAMINE	SUV	0	0	0	173	25	0	0	0	7	1
NIMESULIDA	ABT	1.409.214	5.658	241	43	21	182.679	798	34	6	3
NEOFLAGIN	N_Q	14.797	12.100	5.493	1.777	16	3.544	2.979	1.290	381	3
PIROXICAM	ABT	295.145	37.013	338	52	16	52.869	7.138	65	10	3
INFLANOX	FQM	205.339	114.054	29.121	587	15	40.250	23.729	5.335	138	3
RELIFEX	GSK	247.183	166.664	111.261	36.538	15	16.781	11.449	7.350	1.596	1
LEGIL	MLL	192.145	1.563	25	0	13	16.323	125	2	0	1
ANA-FLEX	GUH	174	2.308	0	0	11	33	419	0	0	2
ANTIFLOGIL	FAS	180.275	81.905	37.619	10.007	11	17.722	8.127	3.419	845	1
FENBURJL	D_M	253.222	28.994	2.553	225	11	32.106	3.958	360	29	2
CATALGEM	IFR	25.878	1.507	282	23	9	5.519	361	62	5	2
RHEUMOFLOLA	FM8	13.938	11.186	6.416	513	9	2.536	1.347	713	57	1
PIROXIFEN	AW4	4.987	906	656	316	7	763	137	98	48	1
CLOTAN	GSK	52.205	1.745	202	0	6	8.535	285	33	0	1
OMBOLAN	ALL	0	0	0	0	6	0	0	0	0	1
DKAFLAN	ARI	2.376	1.253	296	21	5	1.822	273	60	4	1
DICOPLEX	EQX	0	0	92	0	0	0	0	4	0	0
TONAFLAN	TMS	0	0	14.407	0	0	0	0	2.280	0	0
ALGI FLAMANIL	N_Q	79	7	0	0	0	24	2	0	0	0
ALGIPROFEN	EUF	5.148	1.584	990	0	0	26	8	5	0	0
ALGI PERALGIN	IRA	12.810	276	108	5	0	2.373	51	20	1	0
ANALTRIX	L_F	0	859	632	0	0	0	144	106	0	0
ATILAN	ZAM	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
BENOTRIN	E3S	42	0	0	0	0	3	0	0	0	0
CETOPROFENO	ABT	68.193	12.058	49	21	0	9.123	1.730	7	3	0
CIFLOGEX	CM5	114	177	4	0	0	25	40	1	0	0
DANILON	ALL	361	0	0	0	0	44	0	0	0	0
DEFLOGEN	EUF	5	8	0	0	0	233	332	0	0	0

DELTAFLAGIN	DLT	0	1.022	69	4	0	0	239	16	1	0
DICLOFENAX	IRA	5.900	235	0	0	0	1.753	70	0	0	0
DICLOFENACO SODICO BT4		660	2.196	2.182	451	0	14	24	21	108	0
DICLOFENACO SODICO PDO		38.663	5.045	0	2.482	0	12.306	1.713	0	822	0
DICLOFENACO SOD.MG EUF		2.618	31.010	14.204	112	0	1.172	13.016	5.655	41	0
FEBUPEN	E3S	77.099	63.312	20.657	319	0	12.635	9.271	2.792	36	0
FENAMIC	ENL	109.210	214.011	200.709	872	0	12.493	21.425	17.771	68	0
FLAMANAN	E3S	245	53	0	0	0	37	8	0	0	0
FLAMATEC	U_Q	89.935	1.357	0	0	0	12.748	201	0	0	0
FLOGI PED	STF	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0
FLOGIN-PED	STF	318.709	145.614	106.986	31.144	0	33.611	16.141	11.494	3.243	0
FLOGONAC	HLR	90.359	7.966	2.388	219	0	15.441	1.366	396	36	0
INDOCID A	MSD	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0
METACIDIL	TTB	33.941	49.426	8.191	38	0	5.097	7.416	1.104	4	0
LEUTROL	ABT	394.895	16.146	48	43	0	27.983	1.372	3	3	0
LIDAFLAN	AUF	78.740	440	0	0	0	8.593	51	0	0	0
MELOFLAN	VAP	0	989	3.063	280	0	0	129	384	32	0
NAPROXENO	LNI	20	16	1	0	0	965	635	27	5	0
NATRIKALIS	LCI	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
NIMEFLAN	IRA	7.310	90	0	0	0	999	12	0	0	0
PERALGIN	IRA	570	0	0	0	0	105	0	0	0	0
PIROXIPLUS	HBR	94.262	67.360	29.586	818	0	10.281	6.759	2.825	75	0
PIROXIFAR	ELO	6.546	3.595	0	0	0	1.223	696	0	0	0
REUMAREN	HEX	0	32	0	0	0	0	12	0	0	0
SINTOFENAC	SVY	25.666	5.358	91	0	0	4.713	1.064	18	0	0
TANDREX	SVY	313	4	0	4	0	77	1	0	1	0
TANDREX A	SVY	1.769	28	5	0	0	405	6	1	0	0
TENOCAM	EUF	14.974	4.587	1.712	16	0	1.119	417	208	1	0
TENOXCAM	LNI	3	12	0	0	0	159	475	0	0	0
ANALG NÃO NARCOTIA/PIRET		557.888.393	631.153.021	673.033.494	801.240.820	895.780.657	73.889.049	73.909.937	69.985.436	70.046.867	70.917.693
TYLENOL	J_C	100.942.976	123.845.401	114.461.939	128.928.329	135.944.603	11.294.986	11.909.668	10.141.422	9.470.270	9.165.581
NEOSALDINA	AAA	64.498.624	68.550.369	74.469.379	82.213.317	97.515.914	14.846.982	13.731.023	13.024.878	12.585.457	13.152.929
NOVALGINA	S_A	62.463.096	65.806.119	72.184.467	73.912.427	73.513.111	13.023.486	12.262.626	11.550.992	10.631.070	9.245.058
ASPIRINA	BAY	22.858.564	25.793.656	32.380.892	50.611.894	56.858.814	1.150.114	1.132.750	1.227.077	1.383.404	1.343.458
ANADOR	B_I	37.920.653	41.212.260	45.366.908	48.833.326	53.643.967	3.747.624	3.447.924	3.229.100	2.862.137	2.927.476
LISADOR	FAS	21.243.576	25.386.658	30.117.132	33.281.559	37.707.244	3.063.805	3.073.334	2.701.937	2.453.225	2.553.011
ASPIRINA C	BAY	14.378.178	14.578.412	14.630.943	25.646.709	32.525.768	310.782	276.528	242.056	330.459	379.315
DORIL	DNF	16.725.060	19.050.249	21.487.066	28.241.376	31.629.642	1.034.399	1.029.456	1.036.881	969.974	830.599
AAS	S_A	27.709.414	25.722.339	25.495.828	31.832.743	30.093.482	1.817.417	1.561.997	1.464.340	1.376.892	1.241.168
SONRISAL	GKC	15.103.597	16.310.111	20.411.096	23.300.994	28.525.571	1.284.391	1.247.340	1.423.051	1.475.734	1.683.120
TYLEX	J_C	14.270.102	17.426.231	19.824.180	22.577.379	25.941.491	1.839.944	1.952.984	1.946.246	1.948.894	2.104.857
SONRIDOR	GKC	0	0	0	10.872.034	19.437.348	0	0	0	860.877	1.084.761
PONSTAN	PFZ	19.229.215	21.712.609	22.162.324	19.206.536	18.708.153	2.376.090	2.420.657	2.174.385	1.641.472	1.502.223
PARACETAMOL MG	MD7	154.446	8.548.421	12.036.193	14.868.413	15.640.822	8.749	815.664	1.034.939	1.190.411	1.228.609
MELHORAL	DNF	11.536.579	11.111.414	12.422.333	15.805.277	15.639.247	723.345	635.610	624.712	585.050	459.741
TRAMAL	PFZ	11.926.633	12.946.051	13.436.353	14.199.768	15.484.962	523.380	561.004	511.113	473.603	485.426
VICK PYRENA	PRG	12.326.517	14.420.334	12.843.347	13.425.536	12.867.085	357.257	417.947	372.221	389.146	423.529
PARACETAMOL MG	E3S	673.312	2.809.721	4.930.102	7.536.431	11.612.818	281.889	899.397	1.029.236	1.371.174	1.785.096
DIPIRONA SODICA MG	E3S	1.284.485	3.743.141	5.841.652	8.370.446	10.499.643	674.568	1.673.682	1.788.267	2.314.996	2.461.862
MAGNOPYROL	FAS	11.750.924	12.605.954	11.171.355	11.359.390	10.097.047	3.156.101	2.990.956	2.258.633	1.972.047	1.574.979
CODATEN	NVR	0	0	1.528.518	6.102.106	9.266.801	0	0	52.240	228.122	353.772
SOMALGIN	E3S	4.042.049	5.249.330	6.884.680	7.990.193	8.824.076	695.844	803.520	935.356	965.335	1.010.729
SARIDON	BAY	2.723.487	3.556.664	4.561.027	8.403.387	8.232.691	96.927	169.242	223.191	361.516	298.194
DORICO	S_A	11.574.037	13.606.892	12.466.416	9.950.090	7.820.233	1.172.966	1.285.341	1.023.494	657.424	433.130
ALIVIUM	SHC	0	0	110.224	2.902.168	7.345.309	0	0	19.591	450.697	975.297
DOLAMIN	FQM	3.430.090	3.569.518	4.309.337	5.879.058	6.944.516	449.913	450.489	543.051	671.920	747.934

DIPIRONA SODICA MG MD7		0	0	1.008.055	4.165.504	6.815.860	0	0	326.453	881.444	1.379.477
DALSY ABT		864.812	1.447.517	2.326.515	4.209.553	6.189.393	79.724	154.629	312.075	583.228	835.150
CIBALENA-A CIBA NV0		4.290.992	4.273.633	4.912.894	5.680.671	6.169.684	302.855	265.469	258.473	229.413	216.549
TORAGESIC E3S		0	0	441.130	3.406.570	5.392.531	0	0	37.343	278.700	414.858
KATADOLON A4H		2.994.740	3.501.912	4.201.505	4.927.897	5.290.517	236.031	248.993	264.347	278.135	280.975
BUFERIN BMS		5.700.657	5.394.576	5.079.656	5.528.271	5.083.799	497.114	400.558	327.288	306.543	265.845
ULTRACET J_C		0	0	0	227.299	4.809.983	0	0	0	11.258	234.163
CONMEL FAS		2.557.887	2.836.337	3.180.136	3.522.204	4.627.824	289.410	252.977	220.369	191.164	136.120
MELHORAL C DNF		7.773.075	7.777.451	5.653.642	5.908.587	4.568.204	247.348	218.364	142.214	111.041	80.000
PARENZYME ANALGESI MD7		4.566.636	4.406.754	4.189.584	4.231.125	4.083.800	636.532	534.556	444.443	391.898	355.645
SPIDUFEN ZAM		1.964.133	2.511.267	2.637.463	3.047.590	3.537.704	231.167	290.793	319.852	337.322	370.797
TRAMADON CT6		0	361.012	1.135.081	2.674.728	3.154.744	0	22.670	74.443	159.012	169.876
EXCEDRIN BMS		3.099.921	3.275.297	3.150.831	3.146.786	3.038.305	384.106	376.595	315.779	283.654	266.147
DIPIRONA SODICA MG BT4		1.159.887	1.603.820	2.388.445	2.100.451	2.293.832	475.185	618.471	841.116	591.839	751.013
CYFENOL CF2		243.562	966.082	1.029.909	2.005.021	2.224.257	34.514	130.068	109.021	188.902	171.152
ADVIL WHH		1.756.159	1.749.605	1.740.853	1.933.891	2.053.284	202.312	184.015	178.888	180.825	172.919
PARACETAMOL MG ATX		0	0	0	700.851	1.955.662	0	0	0	23.723	78.591
SENSITRAM LIB		1.482.922	1.764.148	1.894.177	1.774.913	1.603.433	97.900	127.305	117.329	102.288	85.108
DIPIGINA BLF		74.651	238.473	404.912	788.568	1.602.928	36.038	85.888	133.169	277.869	519.106
DEOCIL DFP		0	0	218.860	897.038	1.562.473	0	0	21.333	85.770	141.189
AC.ACETIL-SALIC MG E3S		0	186.907	395.151	568.758	1.555.253	0	13.164	24.375	31.260	98.468
PARALGEN E3S		524.175	650.615	842.584	1.581.178	1.373.516	89.752	100.841	132.307	130.086	121.011
CODEIN CT6		492.736	672.730	854.895	1.007.244	1.290.609	29.243	42.053	45.818	48.592	58.001
PARACETAMOL MG EUF		0	0	0	69.553	1.233.191	0	0	0	5.859	137.480
SYLADOR S_A		2.964.685	2.468.660	1.834.057	1.427.868	1.142.499	148.137	120.141	84.607	59.386	46.659
DIPIMED MDQ		204.431	271.147	615.885	1.982.076	1.082.263	160.727	216.928	381.032	880.167	481.347
PAR D_O		546.996	609.361	670.159	710.981	1.052.608	122.798	116.187	129.686	132.099	131.292
PONTIN HEX		0	0	283.932	1.016.907	1.049.766	0	0	35.764	121.638	117.960
PARACETAMOL MG U_Q		0	0	0	0	999.496	0	0	0	0	206.538
CALMADOR QUS		157.311	519.896	1.041.763	1.050.375	977.876	73.980	75.973	71.632	69.746	64.932
DORICIN E3S		710.684	617.982	650.240	791.595	968.078	42.477	37.669	45.455	43.037	42.189
DIVIDOL ZAM		1.023.583	1.017.788	1.026.815	913.070	962.803	99.456	89.856	83.400	66.340	65.673
BESODIN BLF		0	0	0	49.925	962.504	0	0	0	3.204	57.910
TERMOL U_Q		516.771	1.080.241	876.139	664.893	961.706	66.345	108.184	72.743	51.147	52.756
SONRIDOR CAF GKC		0	0	0	0	960.288	0	0	0	0	53.231
TYLIDOL TTB		1.773.914	2.268.471	1.531.459	845.087	949.514	296.298	282.326	189.083	99.756	121.375
TYFLEN BRT		66.723	389.558	530.902	785.184	895.649	11.544	74.826	68.975	64.862	89.734
PARACETAMOL MG BT4		0	0	0	10	780.236	0	0	0	3	216.460
CLORID.TRAMADOL MG HEX		0	100.874	289.511	175.549	776.076	0	10.822	29.424	14.972	62.634
EMSGRIP E3S		270.778	375.606	497.564	717.063	754.832	8.293	10.618	12.388	15.329	15.239
ANALGESIN TTB		971.431	1.528.850	971.935	1.088.555	746.578	114.475	159.404	91.050	90.057	58.962
PARACETAMOL MG TTB		243.613	110.467	217.444	585.220	717.795	102.972	44.674	51.007	77.434	81.590
DIFEBRIL CF2		97.466	272.847	380.106	876.390	692.792	27.974	70.416	82.242	178.084	129.631
TERMOPIRONA N_Q		1.146.691	741.744	1.259.509	1.410.248	676.105	524.473	277.394	440.315	400.744	163.041
SALITIL CF2		95.955	261.048	509.294	727.015	598.144	10.480	27.478	47.743	59.920	46.379
FONTOL 650 AAA		645.208	664.907	652.717	657.497	587.954	34.128	30.720	25.326	21.168	16.052
UNIGRIP U_Q		449.697	535.707	528.999	404.906	584.273	13.553	14.617	13.782	8.934	11.451
DIPIRON MDQ		17.801	54.654	275.987	592.559	573.683	798	2.490	8.516	18.660	16.816
DORILESS CF2		90.596	141.817	238.131	461.825	565.756	12.503	15.059	23.630	36.100	44.050
TYLAFLEX MDQ		0	108.805	303.132	448.288	537.192	0	45.423	107.912	126.250	112.849
PARAMOL BLF		286.698	664.630	870.410	1.561.076	531.004	83.738	188.779	235.079	337.351	95.145
NOFEBRIN E3S		240.835	279.530	317.183	339.868	495.150	72.474	93.588	93.746	84.097	120.074
ASETISIN P7B		0	0	51.362	171.748	480.709	0	0	4.457	13.782	36.460
CETAFRIN LR3		0	129.229	548.514	474.191	456.887	0	9.944	57.547	78.523	49.149
DIPIRONA SODICA MG TTB		229.504	364.394	308.929	383.811	405.495	116.911	170.923	130.570	144.598	143.761
SALICIN GP8		44.995	85.296	175.622	297.195	381.026	5.032	8.137	15.781	25.243	32.290

ACETITOL	GLO	0	0	0	0	380.590	0	0	0	0	51.486
ALKA SELTZER NF	BAY	331.054	310.533	343.273	390.532	376.047	15.457	13.263	12.364	12.736	11.748
DOLOXENE A	LLY	658.238	679.072	577.772	462.492	355.450	80.088	72.240	65.991	45.956	33.642
CEFABRINA	N_Q	257.117	172.489	443.037	413.765	293.400	35.962	40.596	74.106	53.010	33.154
MAXILIV	A4H	772.962	752.536	438.171	328.954	266.628	147.541	136.635	79.513	55.326	39.599
DORILEN	E3S	51.711	82.567	80.858	192.721	263.578	9.142	12.256	11.171	23.121	31.082
DORNAL	KLR	152.311	250.850	294.277	219.513	259.811	35.036	52.205	53.723	33.046	33.536
PARACETAMOL MG	FC2	0	6.161	133.419	113.081	256.302	0	1.870	39.947	29.473	58.053
TRANDOR	BS2	489.921	388.727	346.543	279.865	222.946	57.627	43.184	34.719	24.594	18.406
AASEDATIL	VAP	0	11.980	112.580	161.959	218.316	0	1.266	11.625	13.573	16.819
PIROGINA	TTB	1.087.983	678.961	537.409	287.061	205.104	402.573	158.775	107.860	57.628	37.312
DORONA	DUC	31.268	85.681	294.682	241.185	182.488	7.795	29.944	93.325	69.606	50.805
LOMDOR	O_M	319.826	332.102	289.713	257.354	179.699	141.140	201.564	154.516	122.535	80.368
PIROFEBRAN	GLO	36.833	22.891	23.278	92.134	175.144	2.407	964	908	11.068	62.205
TRIFEN	HTZ	350.018	462.688	641.017	447.293	167.395	33.522	50.830	63.084	62.075	20.971
AS-MED	MDQ	0	0	0	114.413	162.551	0	0	0	7.399	10.436
DIPIRONA SODICA MG	EUF	0	0	0	0	161.538	0	0	0	0	59.844
CLORID.TRAMADOL MG	MD7	0	0	0	0	158.445	0	0	0	0	12.130
CEFADRIN	CF2	40.306	85.858	116.680	187.318	155.614	6.046	12.217	14.729	20.172	16.067
DIPIRONA SODICA MG	N_Q	45.347	45.354	9.320	30.815	151.781	29.246	28.821	4.712	6.835	32.540
DELTAFLAGIN	DLT	40.766	49.521	65.524	26.283	151.779	8.691	8.340	10.541	3.859	15.047
CLORID.TRAMADOL MG	E3S	0	0	15.317	232.710	149.166	0	0	561	8.470	5.134
PARACETAMOL MG	MCK	0	0	0	0	135.623	0	0	0	0	27.786
NOVAGREEN	GP8	76.290	112.122	266.277	238.949	133.062	37.608	47.042	136.892	88.347	46.730
NUBAIN	CT6	556.413	258.019	137.586	133.228	130.680	9.694	4.720	2.153	1.805	1.663
PYRIMEL	CAT	85.314	104.516	114.161	130.467	123.617	2.737	3.029	3.121	3.164	2.815
ALGIRONA	BNK	22.343	1.070	3.858	183.157	121.683	3.328	381	1.116	48.525	33.515
SALICIL	DUC	6.192	23.731	140.045	169.768	108.323	673	2.197	12.740	14.559	8.242
FEBRILON	HPO	60.637	68.155	40.098	37.847	106.453	5.303	6.158	2.586	2.866	7.543
PARACETAMOL MG	GP8	0	2.172	49.048	121.591	106.377	0	332	5.597	12.169	7.441
ACETILDOR	SOB	24.433	30.760	47.641	65.073	104.483	7.545	6.897	9.782	11.672	11.867
ALGI REUMARTRIL	G_G	127.649	180.715	194.516	271.486	103.312	15.550	20.182	19.440	23.399	8.458
BARALGIN-M	GSK	2.996.866	2.641.509	2.032.140	548.927	100.404	1.117.113	855.807	573.284	115.058	15.788
DIPIRONA SODICA MG	FC2	0	0	172.961	214.655	94.518	0	0	37.225	53.165	9.148
MAXIDRIN	HTZ	0	13.204	313.513	207.358	76.433	0	600	12.376	14.440	4.328
ABERALGINA	A4T	0	0	0	0	67.760	0	0	0	0	15.825
DIPIDOR	SOB	65.945	69.188	67.114	56.773	67.497	90.278	86.093	84.213	65.256	60.286
ALICURA	CAT	48.147	55.672	56.093	64.538	65.808	3.070	3.216	2.918	2.918	2.423
PARACETAMOL MG	BF8	0	0	0	0	64.365	0	0	0	0	3.851
DIPIMAX	CMS	209.901	90.982	84.379	149.766	63.396	139.104	84.019	66.239	105.528	42.501
PARACETAMOL MG	HPO	0	0	0	0	53.839	0	0	0	0	3.891
POSDRINK	CAT	22.813	37.863	36.519	44.263	50.660	1.309	1.966	1.745	1.779	1.939
TRABILIN	MPH	0	17.637	171.318	119.752	49.912	0	1.048	10.290	6.708	2.444
PARACETAMOL MG	N_Q	0	0	0	0	46.628	0	0	0	0	14.399
PARACEN	GP8	49.220	124.158	176.386	172.973	46.387	10.178	16.342	14.701	13.849	3.559
DIPIRONA SODICA MG	GP8	0	1.730	12.074	36.079	44.627	0	97	595	1.655	1.986
PONTREX	DLT	0	0	0	0	40.037	0	0	0	0	4.650
DORPINON	ARI	81.387	83.016	109.790	158.339	39.572	3.241	2.862	3.096	3.991	1.038
DORILAN	LR3	440.300	110.397	77.230	248.795	39.334	125.968	27.678	16.151	46.654	6.842
TIMASEN	A4H	77.373	1.203.702	1.465.994	541.261	39.330	3.748	55.979	61.339	21.622	1.758
ACETAM	HPO	34.957	27.575	11.388	12.429	37.356	12.164	10.015	3.726	3.910	8.335
AC.ACETIL-SALIC MG	GP8	0	0	33.775	75.459	35.938	0	0	2.536	4.884	2.282
TILEKIN	KIN	0	0	8	17.301	35.372	0	0	4	1.973	4.377
ELCODRIX	P7B	0	0	0	0	34.487	0	0	0	0	2.886
ANTIFEBRIN	ROY	17.332	18.141	30.981	16.105	31.241	1.681	1.609	2.541	1.123	2.300
ASCEDOR	GLO	0	0	0	0	26.273	0	0	0	0	2.150

DORIGREN DM	IGF	0	0	0	0	23.928	0	0	0	0	2.815
CLORID.TRAMADOL MG GM2		0	0	0	0	23.457	0	0	0	0	853
DORLESS	U_Q	248	10.640	4.785	13.908	23.224	13	581	259	503	906
PARACEMIL	SIN	0	20.526	131.716	17.619	20.141	0	671	4.331	441	411
TYLALGIN	GOB	0	0	0	0	18.192	0	0	0	0	259
DORSANOL	MB9	0	0	0	0	17.218	0	0	0	0	1.460
TEMGESIC	SHC	16.881	11.447	10.398	11.781	15.590	704	480	377	372	462
SIFASS	SIN	0	6.065	67.074	1.489	10.284	0	651	9.419	123	845
BICAVINE	CAZ	73	0	7.579	4.925	10.167	13	0	1.140	574	1.185
DIPIRONA MG	DUC	62.583	28.170	19.908	20.398	10.004	44.630	17.943	10.746	10.659	4.668
PARACETREX	ROY	0	0	0	0	8.904	0	0	0	0	124
MEFENAN	ROY	0	0	0	11.590	8.605	0	0	0	1.442	1.051
APIRON	DLT	16	9.188	22.949	28.202	8.397	6	2.952	5.184	2.688	2.400
SALIPIRIN	GOB	0	0	0	0	8.326	0	0	0	0	769
DORFEBRIL	NCK	0	0	0	0	7.986	0	0	0	0	1.893
ALKA SELTZER	BAY	642	3.010	3.674	5.686	7.052	279	1.278	1.316	1.881	2.297
ANALGESIL	KIN	0	0	2	4.199	6.704	0	0	1	135	137
DIPIRAN	HBF	0	1.432	2.894	5.497	6.600	0	711	762	651	499
TERMOPRIN	CAZ	38.533	10.467	23.214	21.165	5.664	13.452	3.340	4.659	2.946	975
DIPIRONA SODICA MG SOB		0	0	0	0	5.021	0	0	0	0	1.703
BROMIL GRIPE	E3S	484.327	385.344	374.742	370.624	4.920	14.042	10.118	8.385	7.405	93
DORFEN	CAZ	0	0	2.145	7.758	4.830	0	0	421	903	547
SALICETIL	BRT	0	0	0	0	4.349	0	0	0	0	121
DORINE	BSS	0	0	2.201	12.996	4.251	0	0	463	2.785	615
DORIBEL	LR3	3.399	14.075	17.381	31.441	4.248	224	797	766	853	132
CLORID.TRAMADOL MG EUF		0	0	1.863	456	4.160	0	0	112	26	186
TRAMALIV	TTB	0	0	0	0	3.919	0	0	0	0	252
DIAPONA	SED	8.485	5.250	5.070	1.884	3.547	461	433	898	183	849
DIZOLIN	CFL	1.037	496	7.534	1.188	3.509	16	35	212	28	79
DIPIFARMA	FM_	0	0	0	0	3.450	0	0	0	0	138
CODEX	U_Q	0	0	15	3.115	3.386	0	0	2	297	298
PARACETAMOL MG SOB		0	0	0	0	2.831	0	0	0	0	855
CLORID.TRAMADOL MG U_Q		0	0	0	0	2.579	0	0	0	0	22
ANATYL	SNV	14.813	6.686	2.681	2.341	2.528	5.196	1.268	310	388	389
DOREND	TTB	15.588	24.525	8.410	3.311	2.496	4.509	7.096	2.272	785	555
PACEMOL	GEM	5.581	2.154	3.157	3.465	2.073	3.629	1.402	1.979	2.207	1.024
ANALGISEN	TKS	0	0	0	0	1.875	0	0	0	0	187
TORADOL	ROC	0	0	0	0	1.702	0	0	0	0	40
TERMOSIL	ISS	0	0	0	0	1.651	0	0	0	0	30
ACETAMIL	DUC	0	0	1.803	4.559	1.644	0	0	606	1.425	463
DIPIRONA	E3S	282.213	16.975	8.432	3.654	1.643	155.005	3.645	2.353	2.112	950
DIPIRONA	DBD	14.194	11.588	12.677	7.313	1.463	14.269	11.711	12.979	7.462	1.493
ANANGOR	BT4	0	0	66	4.241	1.441	0	0	2	148	60
NOVALGEX	HTZ	49.866	41.808	23.057	14.015	1.300	18.924	15.415	7.967	4.615	414
HYNALGIN	HYP	0	0	0	0	1.296	0	0	0	0	29
ACETOFEN	MD7	532.537	347.003	138.844	33.965	1.171	74.584	38.962	16.085	1.202	23
DORALEX	VAP	4.808	14.178	3.496	567	1.132	2.545	4.077	195	25	45
TYRAMOL	C6R	0	0	0	0	941	0	0	0	0	150
MAGNODOR	TTB	13.652	24.538	4.855	2.993	594	3.919	6.108	1.069	576	112
FENALGIN	CFL	0	0	0	0	499	0	0	0	0	8
THYLOM	O_M	0	0	0	653	490	0	0	0	83	15
CALM-DOR	QUS	0	864	8.287	2.728	460	0	400	3.823	1.257	212
ANTI-THERMOM	BSS	0	0	0	0	346	0	0	0	0	4
DIPIRONAX	ROY	7.887	13.282	17.507	4.215	334	482	777	870	189	15
NOVALEX	H_I	0	0	0	0	315	0	0	0	0	5
DIPIRONA SODICA MG EQX		0	0	0	0	296	0	0	0	0	8

FINDOR	CLX	291.191	73.283	32.001	5.778	222	117.268	22.209	9.127	735	72
SALINDOR	BFR	0	0	0	0	137	0	0	0	0	29
PULMOL	G_G	0	0	114.211	76.506	135	0	0	2.977	1.751	3
CIMAAS	CM5	424.430	80.288	6.429	514	128	38.881	7.931	605	43	11
ACIDO ACETIL-SALIC N_Q		186.078	65.996	8.023	163	72	18.841	6.196	692	10	4
MULTIRALGIM	MB9	0	706	95	162	59	0	363	49	72	26
TERMO PED	STF	92.568	51.154	25.115	151	55	20.193	10.336	4.946	29	10
SEDAL MERCK	MCK	338.060	141.292	7.437	232	41	32.551	17.145	1.052	22	6
TYLEPHEN	Q_B	67.029	45.380	27.238	4.241	34	6.458	4.255	2.834	383	2
FEBRALGIN	B_I	466.015	208.575	15.821	4	33	76.284	36.049	2.941	1	6
C.A.A.S	E3S	21.443	23.932	614	0	26	1.214	1.226	29	0	1
NEVRALGINA	OFM	6.828	1.750	94	8	25	1.575	85	6	3	2
DORETRIM	NVR	322.127	187.355	68.446	978	14	27.206	15.654	5.398	76	1
ASPISIN	FAS	331	110	17	2	11	157	52	8	1	5
ECASIL	BS2	119.419	76.460	1.374	6	11	27.871	15.844	263	1	2
DIPIRONA SODICA MG EQX		0	0	0	0	9	0	0	0	0	19
ALGI DANILON	ALL	2.271.175	2.042.601	350.451	196	8	330.955	276.521	46.611	26	1
ALGI-ITAMANIL	N_Q	21.858	6.616	745	127	8	7.199	1.988	219	32	2
CIBALENA CIBA	NV0	1	31	31	0	8	55	1.205	1.022	0	791
TERMONAL	SNV	10.437	1.056	1.539	834	8	2.174	96	40	25	3
PIRALEX	FC2	0	498	772	445	8	0	202	332	227	4
ANALGEX DIPIRONA	U_Q	30.087	58.319	157	13	7	10.443	19.518	51	4	2
CALPOL	GSK	98.554	82.730	47.220	1.233	7	18.339	14.028	7.380	170	1
DORJN	MIR	402	1.941	0	0	7	154	720	0	0	2
GRIPOTERMON	PDO	106	73	30	4	4	5.189	22	13	1	2
TOLOXIN	BS2	105.275	91.987	33.993	222	4	32.508	26.021	9.523	59	1
ALIDOR	S_A	84.592	28.175	216	3	3	61.777	19.533	150	2	2
ACETIN	MLL	7	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ACIDO ACETIL-SALIC HTZ		24	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ACIDO ACETIL-SALIC CAT		17.535	20.137	300	0	0	1.333	1.407	20	0	0
HIPOTERMAL	SNV	2.867	1.532	209	0	0	129	61	37	0	0
ACTIPROFEN	S_A	68.894	45.526	11.248	43	0	11.142	6.590	1.602	6	0
ALGIFEN	SVY	149.884	66.916	1.339	286	0	24.306	10.294	206	44	0
AMINOCID	L_F	0	252	0	0	0	0	46	0	0	0
ANALGIN	E3S	2.699	1.215	2.008	184	0	438	197	327	30	0
ACETICIL	CAZ	11.164	12.110	7.857	0	0	711	764	561	0	0
BANIDOR	HTZ	19.164	21.350	6.407	787	0	5.557	5.878	1.244	126	0
CONTRADOL	GEM	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
CORISTINA MIX	SHC	0	65	0	0	0	0	2	0	0	0
PRODOPIRONA	PDO	8	29	144	0	0	3	10	50	0	0
DIPIRONA	BSM	0	6	9	0	0	0	2	3	0	0
DORALSTOP	HEX	34	0	0	0	0	9	0	0	0	0
DIPIRONA	L_F	4.866	0	0	0	0	570	0	0	0	0
DIP-IMA	IMA	0	66	0	0	0	0	7	0	0	0
DIPIRONA	DIN	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
DIPIRONA	SUD	69	1	0	0	0	763	12	0	0	0
DIPIRONA	BEM	12.639	21	0	0	0	3.002	7	0	0	0
DIPIRONA	LEO	29.311	0	3	0	0	16.926	0	2	0	0
DIPIRONA	LPE	18.150	315	0	0	0	570	107	0	0	0
DIPIRONA	ABT	163.593	43.361	2.591	0	0	57.106	14.309	861	0	0
DIPIRONA	HEN	4.102	7	0	0	0	2.884	5	0	0	0
DOREX	CAT	1.536	864	24	0	0	64	36	1	0	0
DORIB	IFR	5.306	59	0	0	0	1.151	15	0	0	0
FEBRALGIN VF	B_I	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
FONTOL	AAA	162	211	15	0	0	106	129	1	0	0
METILSEADOR	ELO	212	746	0	0	0	76	255	0	0	0

NEOMIGRAN	HEX	65.658	92.406	34.611	1.858	0	15.262	18.848	6.730	356	0
NOVALGRIP	HEX	16.119	28.298	810	0	0	310	529	22	0	0
PARADOR	B_I	744	0	0	0	0	52	0	0	0	0
RONAL	S_A	58	3	0	0	0	17	1	0	0	0
SANAFEN	GKC	47	0	2	0	0	31	0	1	0	0
SORBILINA	WPR	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
TRINALGEN	EUF	74	0	0	0	0	10	0	0	0	0

Apêndice 05 –

Produtos Antiinflamatórios e Empresas Globais no Brasil

NOVARTIS	AVENTIS-SANOFI	PFIZER	GLAXO	ABBOTT	ROCHE	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Agastan	Act-HIB	Accupril	Aeroflux	Abbottracurium	Arovit	Abilify
Alprazolam	Actonel (2x)	Adriblastina RD	Aerolin (2x)	Aciclovir	Aurorix	Ávaparo
Aminofilina	Aderogil (2x)	Agarol	Aerotide	Actos	Bactrim (3x)	Azactan
Amoxicilina	Albuminar	Aldactone	Agenerase	Akineton	Benerva	Becenun
Ampicilina	Allegra (3x)	Aldazida 50	Amoxil (2x)	Albendazol	Bepantol (2x)	Blenoxane
Anafranil (2x)	Amaryl	Aracytin (2x)	Antak (2x)	Amoxicilina	Beroccal	Brismucof
Andelux	Amplictil	Aromasin	Aropax	Ampicilina	Cedur (2x)	Bufferin (2x)
Apresolina	Anandron	Benadryl	Avandamet	Atenolol	Cellcept	Buspar
Aredia	Antictanol	Benalet	Avandia	Avonex	Complexo B (2x)	Capoten
Atenol	Anzemet IV	Bextra	Avodart	Blopress	Coreg	Cefamox
Azitromicina	Arava	Bextra IM/IV	Bactroban	Bufedil	Cymevene	Cefzil
Butazolidina	Arelix	Caduet	Baralgin (2x)	BupiAbbot (2x)	Daivobet	Citostal
Calcium (5x)	Armoglobulina	Caladryl	Beclisol	Calcijex	Daivonex	Corgard (2x)
Calsan	Avaxim	Camposar	Betnovate (4x)	Carbamazepina	Dormonid	Coumadin
Captopril	Benzo-Ginoestril	Carduran (2x)	Biovir	Cefadroxil	Elevit	Dermodox (2x)
Cataflan (7x)	Beriate	Cartrax	Clavulin (2x)	Chirocaine	Ephynal	Despaciilina
Cedilanide	Beribumin	Caverject	Corega (5x)	Claritromicina	Euglucon	Excedrin
Cefaclor	Beriglobina	Celebra	Digoxina	Cloridrato de Ambroxol	Fansidar	Florinefe
Cefadroxila	Beriplast	Cheracap S	Emulsão Scott	Cloridrato de Biperideno	Flanax	Fungizon
Cefalexina	Beriplex	Citalor	Epivir	Cloridrato de Terazosina	Fortovase	Hiconcil
Ceftriaxona	Biostim	Dalacin (2x)	Flixonase	Cloridrato de Verapamil	Fuzeon	Hydrea
Cefuroxima	Bi-Profenid	Dalacin T	Flixotide (2x)	Dalsy	Granulokine	Iscover
Certican	Calcigenol (2x)	Daunoblastina	Fortaz (2x)	Depakene	Herceptin	Lac-Hydrin
Cibalena	Calcort	Depo-Medrol	Hepsera	Depakote	Invirase	Lisodren
Cilclar	Calsynar	Depo-Provera	Hycamtin	Diclofenaco Disódico	Ixel	Lopril-D
Ciprofloxacino	Cepacol	Detrusitol (2x)	Imuran	Dilacoron	Kanakion (2x)	Luftal (4x)
Claritromicina	Citrovit	Diabinese	Kwell	Dimeticona	Kytril	Maxcef
Clavulanato Cloreto de Potássio	Claforan	Diltizen (2x)	Lacipil	Dipirona Sódica	Lanexat	Megestat
Codaten	Coltrax	Drenol	Lamictal	DobutAbbott	Lexotan (2x)	Micostatin (2x)
Comtan	Contrathion	Eunades CS	Lanvis	Efedrina	Liquemine (2x)	Mitocin
Deserila	D.T. Vax	Farlutal	Leite de Magnésia Phillips	Etrane	Mab-Thera	Monoplus
Desferal	D.T.CQC/ D.T.P.	Farmorubicina (2x)	Leukeran	FentAbbott	Marcoumar	Monopril
Diclofenaco (3x)	Dactil-OB	Feldene (3x)	Myleran	Forane	Naprosyn	Naldecon (2x)
Diocomb SI	Daonil	Fibrase (2x)	Naramig	Gengraf	Neotigason	Nexvep
Diovan (3x)	Dermatop	Frademicina	Nimbium	Gopten	Oceral	Novamin
Elidel	Dicorantil F 250	Fragmin	NiQuitin (4x)	Hytrin	Ostac	Omcilon (3x)
Enalapril (2x)	Difteria/ Tétano	Frontal (2x)	Pamate	Iberin	Otosynalar	Paraplatin
Estalis (2x)	Dimetrose	Genotropin	Paxil CR	Iberol (2x)	Pegasys	Pravacol
Estradot	Dolantina	Geodon (2x)	Pílulas da Vida do Dr. Ross	Inuxol (2x)	Prolopa (3x)	Questran
Estragast	Dorflex	Gino-Pleil	Prior	Kaletra	Protovit	Rubranova
Exelon	Equilid	Gino-Tralen	Psorex (2x)	Klaricid (3x)	Pulmozyme	Serzone
Famvir	Esperson (2x)	Gyno-Zalain	Purinethol	Levophed	Recormon (3x)	Sotacor
Femara	Fenergan (3x)	Kitnos	Pylorid	LidocAbbott (3x)	Redoxon (2x)	Staficilin
Festone (2x)	Fibrogamin	Legifol CS	Requip	Lupron (5x)	Rivotril	Sustrate
			Retrovir AZT	Maliasin	Roacutan	Talsutin

Produtos Antiinflamatórios e Empresas Globais no Brasil-

NOVARTIS	AVENTIS-SANOFI	PFIZER	GLAXO	ABBOTT	ROCHE	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Flotac	Flagyl (6x)	Liptor	Sal de Andrews	Mebendazol	Rocaltrol	Taxol
Fluoxetina	Frisium	Lomotil	Sal de Fruta Eno	Mucolin	Rocefin (2x)	Tequin
Foradil	Gardenal	Loniten	Seretide (2x)	Niar	Rochagan	Tetrex
Foraseq	Gino-Loprox	Lopid	Serevent (2x)	Noctal	Roferon	UFT
Gentecal	Glucantime	Mansil	Sonridor	Norvir	Rohypnol	Vepesid
Gepeprostina	Granocyte	Marax	Sonrisal (2x)	Ogastro	Saridon	Videx (2x)
Glivec	Haemate	Maxaquin	Stelazine	Pantomicina (2x)	Supradyn (3x)	Vumon
Glyvenol	Hemogenin	Miantrex CS	Tagamet	Panzytrat	Tamiflu	Westcort
Higroton (2x)	Hexomedine	Minidiab	Timentin	Pedialyte (9x)	Tasmar	Zeritavir
Hydergine (2x)	Hidantal	Minipress SR	Tracrium	Precedex	Tilatil	
Hypotears (2x)	Immucyst	Motrin	Ultiva	PropoAbbott	Toradol	
Irenax	Imovane	Mylanta Plus	Vacinas ?s Combinadas (13x)	Quelicin	Valcyte	
Lacrigel A	Imovax (2x)	Naxogin (2x)	Valtrex	Reductil	Valium (2x)	
Lamisil	Intal (3x)	Neurotin	Wellbutrin SR	Ritmonorm	Vascase (2x)	
Lamisil gel	Iridux F 200	Nicorette (2x)	Zentel	Sevorane	Verutrex (2x)	
Lectrum	Ketek	Nitradisc	Ziagenavir	Simdax	Vesanoid	
Leponex	Kybermin	Norvasc	Zinacef	Survanta	Viracept (2x)	
Lescol (2x)	Lantus (2x)	Olmetec Pfizer Sup. Glicerina	Zinnat	Synagis	Xeloda	
Lioresal	Lasilactona		Zofran	Synthroid	Xenical	
Lisinopril	Lasix (2x)	Plastitine CS	Zovirax (4x)	Tanakan	Zenapax	
Locorten- Viofórmio	Loprox (3x)	Platamine CS	Zyban	Targus Lat		
Lomir (2x)	Lymphoglobuline	Pletil	Zyloric	Teolong		
Lopressor	Maalox	Ponstan	Zyrtec (2x)	Thionembatal		
Loratadina (2x0)	Matergam	Prolift		Trombofob		
Losalen	Meningo	Propil		Tussiflex		
Lotensin (2x)	Moura Brasil Col.	Provera		Uprima		
Lovastatina	Nasacort	Pyridium		VancoAbbott		
Ludiomil	Naturetti (2x)	Quemicetina		Venocur Triplex		
Melleril	Neozine (2x)	Regaine (2x)		Zetir		
Mericoomb	Neuleptil (2x)	Sermion				
Merigest	Nootropil	Sinutab				
Merimono	Norogil	Solu-Medrol				
Methergin	Novalgina (3x)	Synarel				
Miacalcic	Oddbil	Terra-Cortril				
Miflasona	Os-Cal (2x)	Terramicina (4x)				
Miflonide TM	Peneumo	Tralen (2x)				
Mirtazapina	Pentact	Tramal				
Muricalm	Periodontil	Tricerol				
Myfortic	Pertacel	Trofodermin				
Neocitec (2x)	Piportil	Unasyn (2x)				
Nimesulida	Plasil	Vfend (2x)				
Nitroderm TTS	poliacel	Viagra				
Norfloxacino	Prednisolon	Vibramicina				
Nupercainal	Profenid (7x)	Vincizina CS				
Nyolol	Rifaldin	Xalacón				

Produtos Antiinflamatórios e Empresas Globais no Brasil

NOVARTIS	AVENTIS-SANOFI	PFIZER
Olcadil	Rifocina	Xalatan
Otrivina	Rilutek	Zalain
Pamelor	Rouvax	Zavedos
Parcel	Rovamicina	Zitromax (2x)
Parlodel (2x)	Rudivax	Zoloft
Prexige	Sabril	Zoltec (2x)
Privina	Secnidal	Zyvox
Ramipril	Setux (2x)	
Ranitidina	Silencium	
Rescula	Streptase	
Risperidona	Suprefact	
Ritalina (2x)	Targifor (3x)	
Roxitromicina	Targocid	
Sandimum (2x)	Tavanic (2x)	
Sandomigran	Taxotere	
Sandostatin (2x)	Tetanogamma	
Santussal	Tetavax	
Sertalina	Tetracoq	
Simulect	Tetract-HIB	
Sinvastatina	Thymoglobuline	
Sirdalud	Toplexil (2x)	
Slow-K	Trental (3x)	
Stalevo	Triatec (3x)	
Starform	Trimovax	
Starlix	Urbanil	
Syntocinon	Varicela Biken	
Synvisc	Vaxigrip	
Talofilina	Venimmuna	
Tarvexol	Verorab	
Tegretol (2x)		
Tofranil (2x)		
Tonopan		
Trileptal		
Trimedal		
Uxalun (2x)		
Venoruton (3x)		
Viofórmio-Hidrocortisona		
Viscotears		
Viskaldix		
Visken		
Visudine		
Voltaren (7x)		
Xolair		
Zaditen (2x)		
Zelmac		
Zometa		
Zurcal (2x)		

Tabela -

J&J - JANSSEN	SCHERING- PLOUGH	MERCK SHARP & DOHME	BOEHRINGE R	WYETH	LILLY	BAYER
Ascaridil	Afrin (4x)	Agrastat	Actilyse	Anfertil	Alimta	Adalat (3x)
Cetonax (3x)	Alivium	Aldomet	Alveofact	BeneFix	Celance	Aspirina
Concerta	Apraz	Arcoxia	Anador	Climadern	Cialis	Aspirina Prevent
Daktarin (3x)	Caelyx	Cancidas	Atensina	Efexor (2x)	Cymbalta	Avalox (2x)
Durogesic	Calminex (2x)	Co-Renitec	Atrovent	Enbrel	Evista	Baycuten
Eprex	Cedrin	Cosmegen	Berotec (3x)	Eranz	Fortéo	Binotal
Evra	Celestamine	Cosopt	Bisolvon	Evanor	Genzar	Cipro (2x)
Fentanil	Celestone (5x)	Cozaar	Buscopan (3x)	Harmonet	Humalog (2x)	Gino-Canesten (3x)
Gyno-Fungix	Celexin	Crixivan	Butazona Cálcica	Lorax	Humatrope	Glucobay
Haldol	Claritin (3x)	Cronomet	Cardizen (3x)	Materna	Humulin (3x)	Levitra
Hypnomidate	Coristina (2x)	Cuprimine	Combivent	Minesse	Keflex	Nimotop
Imosec	Desalex	Elspar	Dulcolax	Minomax	Prozac	Trasylof
Kalyamon B12	Diprogenta	Emend	Duovent	Minulet	ReoPro	
Leustatin	Diprosalic	Ezetrol	Efortil	Neumega	Xigris	
Levaquin	Diprosone	Floxacin	Finn (2x)	Nordette	Zyprexa	
Micronor	Diprosan	Fosamax	Ginsana	Nortrel		
Motilium	Elocom	Hyzaar	Guttalax	Postoval		
Mylicon	Epidrat (2x)	Invanz	Infectrin (2x)	Premarin (2x)		
Nizoral (3x)	Episol (9x)	Maxalt (2x)	Metalyse	Premelle (2x)		
Orap	Ethyol	M-M-R II	Mexitil	Rapamune		
Orthoclone OKT 3	Eulexin	Moduretic	Micardis (2x)	Sorcal		
Pancrease	Fluir	Pedvax	Movatec	Tazocin		
Pantelmin	Furacin	Pneumovax 23	Mucosolvan	Totelle (2x)		
Paralon	Garamicina (3x)	Prinzide	Perlutan	Trinordiol		
Pariet	Garasone	Privinil	Persantin	Vacina Conjugada (2x)		
Prefest	Intron A	Propecia	Pharmaton (2x)			
Prograf	Lioram	Proscar	Secotex			
Rapifen	Macrodantina	Recombivax	Sifrol			
Rarical (2x)	Meticorten	Renitec	Silomat (2x)			
Reminyl	Nasonex	Respexil	Sonhare			
Resprin	Nujol	Sinemet	Spiriva			
Retin A	Pegintron	Singulair	Talerc			
Retinova	Polaramine (2x)	Stocrin	Vasculat			
Risperdal	Predsim	Tienam				
Semap	Quadriderm	Timoptol (2x)				
Sibelium	Remicade	Trusopt				
Sporanox	Scaflam (2x)	Tryptanol				
Stugeron	Solarcaine (2x)	Vaqta				
Sufenta	Sporostatin	Varivax				
System (5x)	Temgesic	Vytorin				
Topamax	Temodal	Zocor				
Tylenol (7x)	Vitamina C					
Tylox	Zetia					
Ultracet	Zetsim					
Vagi-Sulfa						