



**XII Colóquio Ibérico
de Geografia**

Hélder Santos,
CEGOT e Departamento de Geografia da FLUP
hfc575@hotmail.com

Teresa Sá Marques,
CEGOT e Departamento de Geografia da FLUP
teresasamarques@gmail.com

Geografia do Zebinix: Fundamentos Teóricos e Metodológicos.

Redes Conhecimento e Inovação

Resumo

A geografia da inovação ocupa hoje um papel central nos trabalhos de investigação levados a cabo no âmbito da geografia económica. O que aqui se pretende apresentar é o objecto de estudo de uma investigação em curso, precisamente no campo da geografia da inovação, assim como o corpo teórico e metodológico que sustentam essa mesma investigação. O Zebinix, um medicamento anti-epiléptico, é o primeiro desenvolvido na era da biotecnologia a partir de uma empresa portuguesa, e representa uma oportunidade para analisar os processos de constituição de redes territoriais capazes de alavancar processos inovadores e fazê-los chegar, com sucesso, até ao mercado. Partindo do conceito teórico de conhecimento base (analítico, sintético e simbólico) e de uma perspectiva sistémica e interactiva da inovação, sustenta-se que a análise de casos concretos de inovação poderá contribuir para a clarificação do papel das múltiplas escalas do território na constituição de redes de inovação.

Palavras-chave: Conhecimento Base, Inovação, Redes Territoriais, Indústria farmacêutica, Geografia do Zebinix.

Resumen

La geografía de la innovación ocupa hoy en día un papel central en los trabajos de investigación llevados a cabo en el ámbito de la geografía económica. Lo que aquí se pretende presentar es el objeto de estudio de una investigación en curso, específicamente en el campo de la geografía de la innovación, así como el cuerpo teórico y metodológico que soportan esta investigación. Zebinix, un medicamento antiepiléptico, es el primero desarrollado en la era de la biotecnología a partir de una empresa portuguesa, y representa una oportunidad de revisar los procesos de constitución de redes territoriales capaces de impulsar los procesos innovadores y hacerlos llegar con éxito al mercado. A partir del concepto teórico de conocimiento base (analítico, sintético y simbólico) y de una perspectiva sistémica y interactiva de la innovación, se argumenta que el análisis de casos concretos de innovación puede ayudar a clarificar el papel de las múltiples escalas de territorio en la formación de redes de innovación.

Palabras clave: Conocimiento Base, Innovación, Redes Territoriales, Industria Farmacéutica, Geografía del Zebinix.

1. INTRODUÇÃO

Ao considerar-se as empresas como entidades criadoras de conhecimento, está-se a assumir que são actores centrais no processo de inovação. No entanto, as interacções que ocorrem dentro das fronteiras da empresa não são exclusivas para o processo de inovação. O processo de criação de conhecimento e inovação envolve uma constelação cada vez maior de actores internos e externos, locais e globais, que em conjunto forma a ecologia da inovação (Caraça, Lundvall, & Mendonça, 2009).

Na literatura sobre conhecimento base - analítico, sintético e simbólico - e inovação (Asheim & Coenen, 2006), as redes de interacção local surgem, frequentemente, como centrais, mas não exclusivas, no actual contexto da economia do conhecimento/aprendizagem. As redes globais podem, igualmente, assumir um papel determinante quando se tratam de actividades baseadas no conhecimento analítico, e não devem ser menosprezadas na produção de conhecimento sintético e simbólico. De acordo com esta perspectiva, os lugares configuram-se cada vez mais como nós locais de uma rede global (Gertler & Levitte, 2005) da geografia da inovação. Neste sentido, as políticas de promoção das vantagens regionais devem atender às especificidades do conhecimento envolvido nas actividades inovadoras. Devem contribuir para a criação de plataformas facilitadoras da formação de redes a múltiplas escalas geográficas.

Partindo destes pressupostos teóricos, por um lado, quando olhamos para a evolução da indústria farmacêutica, constatamos que está a passar por um processo de transformação do seu modelo de estruturação (Cockburn, 2004). Até à década de 1980, esta estruturava-se num modelo verticalmente integrado, dominado por grandes indústrias com uma longa existência e maduras. A partir daí, fruto da revolução tecnológica introduzida pela biotecnologia, têm sofrido uma progressiva desintegração vertical e uma crescente fragmentação da sua cadeia produtiva, a par da emergência de um leque alargado de novos actores especializados que vão desde as universidades e institutos públicos de investigação, às empresas de marketing, passando pelas *start-up* de biotecnologia, pelas empresas de capital de risco, empresas de serviços relacionados, empresas de consultoria, entre outras. Como resposta às mudanças tecnológicas, o processo de inovação no sector farmacêutico tornou-se bastante mais complexo, rompendo com a linearidade unidireccional vigente até então, e assentando num modelo de redes interactivas (Quéré, 2003), onde o conhecimento circula entre os diversos actores que as compõem, suportadas por uma complexa teia de acordos contratuais, colaborações e licenças (Cavalla, 2003), o que coloca novos desafios à governança dessas redes. Geram-se, assim, dinâmicas de interacção externas, mais ou menos extensas, entre grandes empresas farmacêuticas, empresas dedicadas à biotecnologia e empresas do sector dos serviços e consultoria, constituindo-se sob a forma de organizações em rede, com o objectivo de trazer até ao mercado um novo medicamento. São as “*extended pharmaceutical enterprise*” (Cavalla, 2003), a nova forma organizacional encontrada pela indústria farmacêutica para enfrentar os desafios colocados pela revolução da biotecnologia. As redes de inovação, mais do que uma forma de organização transitória, parecem assumir-se como uma forma estrutural de organização da inovação no sector farmacêutico, transformando-se na forma apropriada para gerar conhecimento, assim como a forma de interacção que conduz à aprendizagem (Quéré, 2003). Contribuir para compreender o impacto territorial desta desintegração vertical do processo de I&D da indústria farmacêutica é um dos objectivos desta comunicação.

Por outro lado, atendendo ao *pipeline* de desenvolvimento de um medicamento, este caracteriza-se por um processo muito longo, envolvendo uma multiplicidade de conhecimentos e competências altamente especializadas, com elevado risco, e intensivo em capital (Schweitzer, 2007). O tempo médio estimado para completar todo o *pipeline* de um novo medicamento, desde a fase de descoberta, até à fase de pós-testes, passando pelos testes pré-clínicos, testes clínicos e revisão e aprovação pelas entidades reguladoras, é de, pelo menos, quinze anos (dezasseis anos desde a síntese do Acetato de Eslicarbazepina em 1993, até ao lançamento do medicamento Zebinix em 2009). Os conhecimentos a mobilizar são diversos e vão desde os conhecimentos de biotecnologia, até aos conhecimentos de marketing, passando pelos conhecimentos sobre ensaios clínicos, medicina, bioquímica, gestão, economia, direito, entre muitos outros, isto é, não se fica pelo conhecimento analítico mas torna-se necessário envolver igualmente o conhecimento sintético e simbólico, que pressupõem a constituição de uma ampla e diversificada rede de actores a múltiplas escalas territoriais (96 instituições de I&D no caso da Bial). O risco de, em qualquer fase do *pipeline*, o processo ser interrompido é elevado. Aliás só uma pequeníssima parte das moléculas desenvolvidas na fase de descoberta são consideradas com potencial terapêutico para transitarem para as fases seguintes (das onze mil processadas pela Bial desde 1993, apenas seis prosseguiram para a fase seguinte do *pipeline*). Considerando

a duração do processo, a diversidade de conhecimentos altamente especializados envolvidos, e o risco elevado, os custos do processo de I&D de um novo medicamento são elevadíssimos (superior a trezentos milhões de euros no caso do Zebinix).

Perante este quadro, torna-se pertinente cartografar e compreender as redes territoriais e as variadas escalas que possibilitaram o sucesso do longo processo de I&D do Zebinix, (o primeiro medicamento desenvolvido a partir de uma empresa portuguesa) desde a sua fase pré-*pipeline*, até à sua distribuição no mercado. Os objectivos passam por identificar os conhecimentos especializados envolvidos, identificar os actores-chave, reconstruir as redes de interacção de conhecimento (internas e/ou externas, locais e/ou mais globais), os fundamentos que sustentaram a opção pelo *outsourcing* de partes do processo, e tentar descortinar as razões que permitiram o orto desta inovação radical neste território em concreto. Em suma, pretende-se reconstruir a “Geografia do Zebinix,” com o objectivo central de descobrir a ecologia da inovação que conduziu ao orto deste produto inovador, extrapolando daí os possíveis contributos para a construção de políticas de desenvolvimento económico do território baseadas na inovação.

Nesta comunicação pretende-se apresentar o corpo teórico e metodológico que sustentará a investigação, numa perspectiva geográfica, do processo de inovação do Zebinix.

Assim, nos dois capítulos seguintes proceder-se-á à discussão de conceitos relacionados com o conhecimento base, com os processos complexos que podem conduzir à inovação, assim como com as formas institucionais e a dimensão territorial das redes de conhecimento e inovação. No quarto capítulo, proceder-se-á a uma anamnese da evolução do sector farmacêutico, com especial enfoque no recente processo de desintegração vertical e fragmentação que as grandes indústrias farmacêuticas sofreram. A atenção do quinto capítulo estará no processo de I&D de um novo medicamento, procurando apresentar os principais actores e conhecimentos necessários para percorrer todo o pipeline e trazer até ao mercado um novo medicamento. A terminar, apresentam-se as razões que nos levaram a iniciar este processo de construção da “geografia do Zebinix”, assim como os objectivos de partida e as metodologias.

2. DO CONHECIMENTO... (À INOVAÇÃO)

O conceito de “*learning economy*” (Lundvall & Johnson, 1994) fundamenta-se na convicção de que as actividades económicas não dependem apenas de um uso mais intensivo do conhecimento, mas apoia-se essencialmente na ideia de que o conhecimento se caracteriza por uma crescente volatilidade, pelo que se torna obsoleto muito mais rapidamente (Lundvall, 2006). Neste contexto, a capacidade de desenvolver novas competências é crucial para o sucesso económico das empresas, das regiões e dos países (Nielsen & Lundvall, 2003). Num ambiente dinâmico global caracterizado por mudanças e incertezas aceleradas, a lei do mais forte baseia-se na capacidade de aprendizagem, em que o elemento selectivo é a capacidade de inovação.

Na “*learning economy*” o conhecimento revela-se como a essência do processo de “*interactive learning*” (Lundvall, 1992) que conduz à inovação. A visão bipolar do conhecimento, nas suas formas codificada e tácita, aparece frequentemente como o modo de compreender as características do conhecimento, o seu processo de produção e o seu comportamento territorial (Asheim & Coenen, 2006). No entanto, “*in our view, these two types of knowledge are not totally separated but are mutually complementary entities*” (Nonaka, Umemoto, & Senoo, 1996, p. 205). As empresas, para o processo de inovação, dependem do seu conhecimento específico (Asheim & Coenen, 2006), pelo que se sugere uma perspectiva alternativa composta por três tipos de conhecimento base: analítico, sintético e simbólico (Asheim, 2007). “*These types indicate different mixes of tacit and codified knowledge, codification possibilities and limits, qualifications and skills, required organizations and institutions involved, as well as specific innovation challenges and pressures from the globalizing economy*” (Asheim & Coenen, 2006, p. 165).

A produção de conhecimento analítico visa a compreensão e a explicação dos sistemas naturais através da descoberta e aplicação de leis científicas (Moodysson, Coenen, & Asheim, 2006), recorrendo a métodos dedutivos (Asheim, 2007). Está na base das actividades empresariais para os quais o conhecimento científico é muito importante e em que a criação de conhecimento assenta em modelos formais, baseados em processos racionais e cognitivos, como é o caso, por exemplo, das empresas de biotecnologia (Asheim & Coenen, 2006). Para construir e aceder a este tipo de conhecimento, as empresas desenvolvem os seus departamentos de I&D assim como ligações às universidades e outras instituições de investigação, pelo que as redes entre as empresas e as universidades são frequentes (Asheim, 2007). Parte e dá origem a um conhecimento essencialmente codificado, pelo que o “*know-why*”

(Lundvall, 2006) se revela essencial para todo o processo. *“The Knowledge itself is often the outcome of the Knowledge-creation process”* (Moodysson, Coenen, & Asheim, 2006, p. 1045), pelo que a sua transferência se faz sob a forma de artigos científicos, reportagens, ficheiros electrónicos ou descrições de patentes (Asheim & Coenen, 2006). Contudo, como se referiu anteriormente, a dimensão tácita não deixa de ser relevante. O conhecimento científico é muito influenciado pela dimensão pessoal tácita do investigador ou do grupo de investigadores que o desenvolve, o que transforma a dimensão tácita do conhecimento num elemento ubíquo, seja qual for o tipo de conhecimento em causa. Porque é um conhecimento fortemente codificável, a sua difusão faz-se com sucesso via *“global pipelines”* (Balthelt, Malmberg, & Maskell, 2004). A dinâmica do conhecimento nas redes sociais das *“epistemic communities”* pode, por isso, envolver uma interacção à distância (Coenen, Moodysson, Ryan, Asheim, & Phillips, 2005). No entanto, a importância do *“buzz”* e do *“face-to-face”* não deve ser subestimada, uma vez que este último desempenha um papel crucial na construção de relações de confiança e que o primeiro pode contribuir para a afirmação e o reconhecimento dos investigadores junto da comunidade científica (Asheim, Coenen, & Vang, 2007). Desta forma, o *“know-who”* (Lundvall, 2006) revela-se igualmente importante no processo de construção de conhecimento analítico. Este está vocacionado para desenvolver inovações radicais, por via do aparecimento de novos produtos ou processos, que pode originar novas empresas e *“spin-off companies”* (Asheim & Coenen, 2006).

O conhecimento sintético está na base das empresas em que o processo de inovação se dá pela aplicação do conhecimento existente ou pela recombinação desse mesmo conhecimento (Asheim & Coenen, 2006). É o caso, por exemplo, das indústrias de maquinaria e de sistemas de produção (Asheim, 2007). O conhecimento é construído por processos indutivos via simulação, experimentação e testes, pelo que a I&D e as ligações da empresa com a universidade, a existirem, serão sob a forma de investigação aplicada relacionada com o desenvolvimento de produtos e processos (Asheim, 2007). O conhecimento está incorporado na respectiva solução técnica, pelo que está apenas parcialmente codificado, sendo a dimensão tácita muito relevante, uma vez que o conhecimento resulta frequentemente da experiência construída pela interacção no local de trabalho, com os clientes e com os fornecedores (Asheim & Coenen, 2006). O *“know-how”* (Lundvall, 2006) é essencial para a produção deste tipo de conhecimento, podendo ser desenvolvido por interacção no local de trabalho ou em escolas profissionais e politécnicas (Asheim & Coenen, 2006). Por isso, as *“communities of practice”* desempenham um papel crítico na produção deste tipo de conhecimento (Coenen, Moodysson, Ryan, Asheim, & Phillips, 2005). Considerando estas razões, a comunicação *“face-to-face”* é muito relevante para as empresas baseadas no conhecimento sintético (Asheim, Coenen, & Vang, 2007). Este é um processo de desenvolvimento do conhecimento orientado para inovações incrementais, visando introduzir constantes melhorias nos processos ou nos produtos existentes.

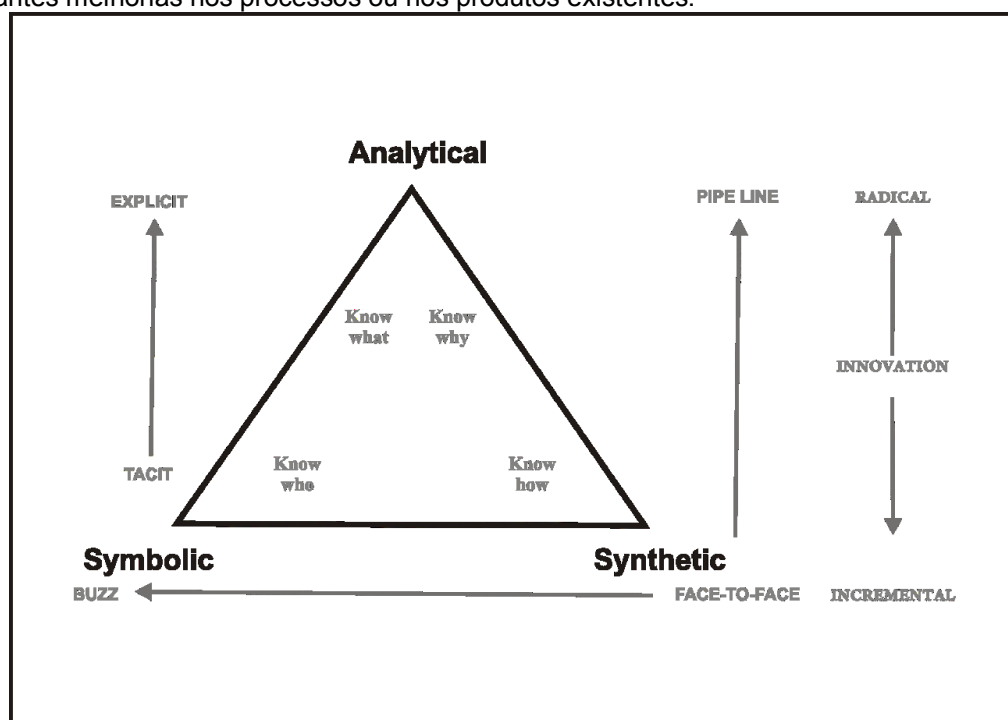


Figura 1 – Conhecimento base.

O conhecimento simbólico está na base das indústrias culturais, publicidade, moda e design. São actividades intensas em inovação e design, centradas na criação de novos conceitos, novas imagens, novos significados e novas ideias, pouco preocupadas com o processo físico de produção (Asheim, 2007). Assenta em aspectos essencialmente estéticos e não tanto cognitivos, pelo que a transmissão do conhecimento se faz por via de símbolos, sinais, artefactos, sons, narrativas e imagens (Asheim, 2007). É um conhecimento eminentemente tácito, uma vez que a capacidade de comunicação deste tipo de conhecimento depende duma profunda compreensão das regras, dos hábitos e da cultura do dia-a-dia de determinados grupos sociais específicos (Asheim, 2007). Requer habilidades especiais de interpretação, criatividade e imaginação, pelo que o “*know-who*” (Lundvall, 2006) assume particular importância para a constituição das equipas de projectos temporários que desenvolvem a criação deste tipo de conhecimento. Estas equipas podem ser interpretadas como “*arenas of productive tensions and creative conflicts that trigger innovation*” (Asheim, 2007, p. 226). O “*buzz*” desempenha um papel central para o conhecimento simbólico, uma vez que é eficaz para se saber quem sabe o quê, isto é, para identificar quem são as pessoas relevantes para um determinado projecto (Asheim, Coenen, & Vang, 2007). A comunicação “*face-to-face*” é igualmente importante para a troca de informação, negociação e consenso dentro das equipas de projecto.

O conhecimento base é uma forma ideal de conhecimento, pelo que, na realidade, a maioria das empresas desenvolvem actividades baseadas nos três tipos de conhecimento (Asheim, Coenen, & Vang, 2007). No entanto, o maior ou menor grau de utilização de cada um destes tipos de conhecimento varia de empresa para empresa, consoante a actividade que esta desenvolve e, consequentemente, também varia o tipo de conhecimento que ela produz.

3. (DO CONHECIMENTO) ...À INOVAÇÃO

A existência de uma grande variedade de fontes de conhecimento transformou a inovação num processo complexo (Asheim, 2007). O conceito de “*learning economy*” rompe de forma definitiva com a visão linear do processo de inovação, reforçando o seu carácter sistémico e reclamando um “*multi-channel interactive learning model*” (Caraça, Lundvall, & Mendonça, 2009). A perspectiva da inovação, enquanto um acto isolado, quer ao nível do indivíduo, quer ao nível da empresa, deu lugar a uma perspectiva complexa, que integra processos económicos, sociais, culturais, institucionais e territoriais. Tornou-se uma actividade crescentemente interactiva e socialmente organizada (Gertler & Levitte, 2005) pelo que a concentração geográfica facilita o processo de “*learning-by-interacting*” (Lundvall, 1992). Hoje, a inovação não significa apenas uma nova invenção ou uma descoberta (inovação radical), mas trata-se igualmente de um processo e de uma actividade de melhoria contínua (inovação incremental). Uma actividade económica, mas também social, cultural e política, que está centrada na capacidade de aprendizagem. Trata-se de um processo interactivo complexo, que envolve uma multiplicidade de actores, individuais e colectivos, formais e informais, com uma configuração variável, interna e externa às organizações, com vista à produção, utilização, transformação e troca do conhecimento.

Em suma, existem duas formas ideais pelas quais as empresas, enquanto “*knowledge-creating companies*” (Nonaka, Umemoto, & Senoo, 1996), podem promover a aprendizagem e inovação. Por um lado, através de processos formais e intencionais de I&D, as empresas podem produzir conhecimento científico e técnico que resultará numa inovação (normalmente radical): “*The Science, Technology and Innovation (STI) mode*” (Jensen, Johnson, Lorenz, & Lundvall, 2007, p. 680). É o reino da produção do conhecimento analítico. Por outro lado, as empresas devem constituir-se como “*Learning organizations*” (Lundvall, 2006) favorecendo os processos de “*Learning by doing*” (Arrow, 1962), “*learning by using*” (Rosenberg, 1982) e, sobretudo, “*learning by interacting*” (Lundvall, 1992), com o objectivo de criarem condições para um processo de inovação contínuo (essencialmente incremental) alicerçado no “*experienced-based mode of learning based on Doing, Using and Interacting (DUI-mode)*” (Jensen, Johnson, Lorenz, & Lundvall, 2007, p. 680). É o reino da produção do conhecimento sintético e simbólico.

Sendo dois modos ideais de promoção do conhecimento e inovação não significa que sejam opostos. Eles coexistem e podem ser complementares (Jensen, Johnson, Lorenz, & Lundvall, 2007). Ao nível das empresas, ainda que um dos modos possa ser predominante, deve ter-se sempre em consideração a utilidade do modo STI para promover formas de conhecimento fundamentalmente codificado (conhecimento analítico), assim como o papel da comunicação informal e das comunidades de prática, desenvolvidas pelo modo DUI, para resolver problemas concretos e promover a aprendizagem (Jensen, Johnson, Lorenz, & Lundvall, 2007), potenciando

o desenvolvimento de conhecimento sintético e analítico. Ao nível de toda a economia, implica uma atenção simultânea ao papel desempenhado pelo processo de I&D (estimulando a produção de conhecimento analítico), e dos processos informais de interacção dentro e entre as organizações (Jensen, Johnson, Lorenz, & Lundvall, 2007), reforçando a criação de conhecimento sintético e simbólico. Como consequências, em termos de políticas, para além dos incentivos às actividades de I&D, deve ser dada igual atenção ao estreitar de relações de interacção com outras fontes de conhecimento (Jensen, Johnson, Lorenz, & Lundvall, 2007), nomeadamente sintético e simbólico.

Para além das empresas, existe uma constelação de actores externos envolvidos no processo de inovação. Por um lado, o *“macro environment”* (Caraça, Lundvall, & Mendonça, 2009) constituído pelas universidades, os institutos tecnológicos, sistemas de ensino e formação e o capital de risco (Nielsen & Lundvall, 2003). Por outro lado, o *“micro environment”* (Caraça, Lundvall, & Mendonça, 2009) constituído pelos fornecedores, consultores, parceiros, distribuidores, clientes e concorrentes. A forma como se organizam difere de acordo com o sector, que a literatura trata habitualmente como sistema sectorial de inovação (Malerba, 2005); a região, retratada como sistema regional de inovação (Cooke, Uranga, & Etxebarria, 1997); ou a nação, habitualmente descrita como sistema nacional de inovação (Lundvall, 1992). No seu conjunto constituem a *“innovation ecology, i.e. a complex multi-layered selection environment exerting shifting pressures on innovation processes at the enterprise level”* (Caraça, Lundvall, & Mendonça, 2009, p. 865).

Como consequência desta complexa ecologia da inovação, a interacção surge como a forma de promover a aprendizagem, reforçando o papel da constituição de redes relacionais (internas e externas), que permitam superar a mera troca de informação e promover a aprendizagem a partir da experiência dos vários actores. Até o próprio processo de inovação centrado na investigação, baseado em conhecimento analítico, e centrado no *“STI-mode”*, surge como contínuo ao processo de desenvolvimento, sujeitando a um *“strong and continuous engagement of science with production: R as D”* (Caraça, Lundvall, & Mendonça, 2009, p. 867). A criação de interfaces que capacitem a empresa com canais de identificação, selecção e absorção de novas ideias, provenientes do ambiente envolvente da empresa, nomeadamente de outros actores e outros reservatórios de conhecimento, revela-se central para promover a interacção das empresas com os actores externos (Caraça, Lundvall, & Mendonça, 2009).

A necessidade de interacção com vista à criação de conhecimento e inovação é uma das razões apontadas para justificar os benefícios da concentração geográfica. Inúmeros conceitos tais como, *“regional innovation system”* (Cooke, Uranga, & Etxebarria, 1997; Doloreux, 2002); *“industrial district”* (Becattini, 2002), *“innovative milieu”* (Coppin, 2002), *“industrial cluster”* (Porter, 1990) ou *“learning region”* (Florida, 1995; Morgan, 1997) destacam precisamente essa característica. Por um lado, a concentração geográfica facilita o acesso aos mercados, aos fornecedores, à mão-de-obra em qualidade e quantidade, aos serviços de apoio especializados e às redes informais (Doloreux, 2004). Por outro lado, permite partilhar uma rede sócio-institucional constituída pelo contexto económico, organizacional, relacional, social e cultural, fundamental para gerar relações de confiança (Doloreux, 2002). Estas são algumas das condições mais sublinhadas para que ocorra a aprendizagem colectiva e interactiva.

No entanto, um crescente número de trabalhos têm chamado à atenção para o facto de que, para além das redes locais, uma maior abertura a outras escalas mais globais pode representar um importante contributo para a inovação. *“When this locally embedded knowledge is combined in novel ways with codified and accessible external knowledge new value can be created”* (Balthelt, Malmberg, & Maskell, 2004, p. 32). O nível regional normalmente não é suficiente para as empresas se manterem inovadoras e competitivas dado que o processo de aprendizagem está cada vez mais inserido em redes e sistemas de inovação de várias formas e escalas (Asheim, 2007). A articulação de redes locais e globais é necessária para projectos de cooperação com êxito, especialmente quando se torna necessário combinar simultaneamente habilidades e competências locais e não locais para o sucesso da inovação (Asheim & Coenen, 2006). Doloreux (2004), ao estudar as SME's da região metropolitana de Ottawa, concluiu que as empresas apoiam-se tanto nas redes externas à região como nas internas, sendo que os recursos externos são consideravelmente mais importantes do que outras fontes potenciais de novas ideias para o processo de inovação dentro das empresas. No caso das SME's do *Aberdeen oil complex* foi possível verificar que as relações extra-locais não se confinavam apenas a contactos com clientes e fornecedores mas envolviam igualmente a circulação de informação e conhecimento que suporta a inovação (Cumbers, Mackinnon, & Chapman, 2003). Gertler e Levitte (2005) sugerem que as empresas canadianas de biotecnologia, para serem bem

sucedidas, devem estar orientadas externamente, nomeadamente para contratar pessoal de fora do Canadá, assim como destacam a importância das relações globais para a comercialização do conhecimento produzido. Aliás, Lars *et al.*, (2005) chamam à atenção para o facto das “*Epistemic communities*”, nomeadamente no âmbito da indústria farmacêutica, permitirem uma circulação de conhecimento extra-local, graças a uma integração social baseada na afinidade profissional e nas práticas científicas.

Em suma, pode-se considerar que a inovação consiste em diferentes fases e diferentes modos dominantes de criação de conhecimento. A criação de conhecimento analítico pode ocorrer entre parceiros próximos ou distantes, enquanto a criação de conhecimento sintético está mais limitada à colaboração local (Moodysson, Coenen, & Asheim, 2006). Consequentemente, as empresas que navegam essencialmente no conhecimento analítico têm mais facilidade em gerar redes globais de conhecimento do que as que vogam no conhecimento sintético ou simbólico.

Os interfaces, enquanto plataformas de interacção, assumem assim um papel central na criação de conhecimento e inovação. Pode-se considerar que funcionam para as empresas como os sentidos para um organismo vivo. Fazem a ligação com o mundo exterior permitindo interagir com o seu ambiente a uma escala mais local ou mais global. Desde que emergiu o “*chain-linked model*” (Kline & Rosenberg, 1986), centrando o processo de inovação nas empresas, a literatura, de forma generalizada, orientou os trabalhos nesse sentido. No entanto, “*in general, innovations take place at interfaces*” (Leidesdorff & Meyer, 2003, p. 194). A política de criação de plataformas que reforcem a interacção, a cooperação e as parcerias pode ser um caminho para promover a inovação. Estas plataformas podem assumir a função de “*local nodes in global networks*” (Gertler & Levitte, 2005).

A capacidade de ancoragem destas redes, compostas por ligações a múltiplas escalas geográficas, é uma das questões chave das políticas de desenvolvimento regional (Vale, 2009), para a qual a geografia pode dar um importante contributo.

4. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: DA INTEGRAÇÃO VERTICAL À “EXTENDED PHARMACEUTICAL ENTERPRISE”.

Ao olharmos para a história da indústria farmacêutica, podemos considerar que esta se estrutura em dois grandes períodos. O primeiro desenvolve-se até à década de 1980 e é caracterizado pelo domínio das grandes empresas verticalmente integradas, organizacionalmente maduras e com uma longa existência que remontava, em alguns casos, às indústrias químicas do século XIX. O segundo, a partir da década de 1980 até à actualidade, caracteriza-se pela progressiva fragmentação da cadeia de produção com uma consequente complexificação do processo produtivo (Quéré, 2003).

Durante o primeiro período, o processo de inovação assentava numa linearidade unidireccional. A montante, localizava-se a ciência fundamental, de base e pública, desenvolvida por instituições não lucrativas, financiadas pelo Estado: laboratórios governamentais, universidades, hospitais universitários e institutos públicos de investigação. A jusante dominavam as grandes indústrias farmacêuticas, com fins lucrativos, totalmente integradas, desde a fase da investigação aplicada, passando pelo desenvolvimento dos testes clínicos, pelas actividades de apoio de gestão e regulamentar, pela produção, até ao marketing e distribuição (Quéré, 2003). A maioria das descobertas de novos medicamentos era totalmente desenvolvida internamente na empresa. A integração vertical da indústria farmacêutica até 1980 pode ser caracterizada como binária, correndo como um rio em que a montante a ciência base é a nascente e a jusante se localiza o sector comercial dominado pelas grandes farmacêuticas (cerca de 40 grandes empresas) verticalmente integradas (Cockburn, 2004). O acesso ao conhecimento fazia-se de forma ‘gratuita’, internalizando a ‘matéria prima’, extraída pela ciência base, através do acesso a artigos científicos, pela participação em conferências, ou pela aquisição de *inputs* tangíveis e serviços, como por exemplo os instrumentos científicos ou a integração de licenciados altamente qualificados. Ainda assim, muitos investigadores académicos mantinham relações financeiras e contratuais com as farmacêuticas, enquanto consultores individuais. O processo de apropriação desse conhecimento era feito pelo registo de patentes, pelo *know-how* internalizado e pela criação de marcas (Cockburn, 2004). O avultado financiamento do processo (I&D, marketing, capital humano e organizacional) era garantido fundamentalmente pelo *cash-flow* interno (Cockburn, 2004).

A ruptura com este modelo estável é provocada pela biotecnologia. A descoberta da técnica de recombinação do ADN (r-ADN) levada a cabo por Cohen e Boyer em 1973, a técnica para construir anticorpos monoclonais desenvolvida por Kohler e Milstein em 1975, ou o

desenvolvimento da engenharia das proteínas em 1980 foram os primeiros grandes avanços originando a revolução provocada pela biotecnologia (Eliasson & Eliasson, 1996), que teria a sua explosão de oportunidades a partir da década de 1990, com um enorme incremento do esforço para produzir uma compreensão mais avançada dos processos biológicos e genéticos, que atinge o corolário com a descoberta da sequência completa do genoma humano, gerando-se uma enorme expectativa para o potencial de aplicação da biotecnologia à indústria farmacêutica (Quéré, 2003). Assim, a ruptura tecnológica provocada pela biotecnologia vem abalar a estrutura, até então madura, do processo de descoberta de novos medicamentos, criando um desafio às grandes empresas farmacêuticas, na hora de internalizar estes novos conhecimentos, (Quéré, 2003; Cockburn, 2004).

Mas não foi apenas a revolução da biotecnologia que proporcionou esta ruptura no modelo estável, verticalmente integrado, das grandes empresas farmacêuticas. O desenvolvimento da legislação de patentes permitiu integrar no sistema de patentes os avanços verificados nas ciências da vida, abrindo portas à criação de empresas de biotecnologia, que na década de noventa já eram milhares e destas, muitas centenas com dimensão para se afirmarem como uma importante força no seio da indústria farmacêutica (Cockburn, 2004).

Por outro lado, o próprio Estado evoluiu as suas políticas, no sentido de permeabilizar as fronteiras das diferentes instituições públicas de investigação por ele financiadas, permitindo o licenciamento das investigações aí desenvolvidas em troca de *royalties* como pagamento pelas descobertas efectuadas (Cockburn, 2004), possibilitando, assim, novas formas de financiamento da investigação fundamental. No entanto, o Estado continua a conservar um papel importante no financiamento da investigação científica básica (Zinner, 2001). Um dos exemplos mais apontados e que marca esta nova atitude política é o *Bayh-Dole Act* implementado nos EUA (Schweitzer, 2007).

Por outro lado, as mudanças políticas no sistema financeiro e de impostos permitiram ainda o aparecimento das empresas de capital de risco, habilitando-as para apoiar as empresas de biotecnologia que estavam a emergir e, mais tarde, até a própria bolsa entrará neste mercado de financiamento (Cockburn, 2004).

Estavam, assim, criadas as condições para que surgisse um novo e importante actor no sector farmacêutico: as empresas dedicadas à biotecnologia (EDBs). *“Biotechnology represents a novel case of an industry that was developed inside the university”* (Powell e Owen-Smith, 1998: 258), onde as primeiras descobertas científicas foram feitas por cientistas universitários que desempenharam um papel liderante na introdução e desenvolvimento de novas ideias. Fundadas, em grande parte, por académicos, particularmente os *“star scientists”* (Eliasson & Eliasson, 1996) (revestidos de uma grande reputação junto da comunidade científica e até da comunidade em geral), que arriscaram empreender neste novo mundo empresarial, saindo do mundo académico ou optando por manterem a participação em ambos, as novas biotecnológicas passam a assumir um papel de especialistas no fornecimento de tecnologias líder às empresas que se situam mais a jusante da cadeia produtiva (Cockburn, 2004). A primeira empresa de biotecnologia farmacêutica é a *Genentech* que surge em meados da década de 1970 e coloca no mercado, em 1982, o primeiro medicamento biotecnológico, a insulina humana (Schweitzer, 2007). São empresas que centram os seus investimentos na I&D. Como nos descreve Schweitzer (2007), as biotecnológicas começam numa ideia originada na mente de um investigador ou de um grupo de investigação. Mas, para que a empresa surja, os cientistas necessitam de se associar ao capital de risco ou outras formas de financiamento e de aceder a conhecimento e competências de gestão para trazer a ideia até ao mercado, o que é um processo muito longo, que acarreta um grau de incerteza enorme e inestimável (Eliasson & Eliasson, 1996).

As empresas dedicadas à biotecnologia desempenham um papel central na transferência de conhecimento de ponta do meio académico para o meio empresarial, pelo que a sua proximidade relacional e geográfica com esse mesmo meio académico surge como um aspecto fundamental. Esta proximidade geográfica permite-lhes ainda satisfazer a sua necessidade de recrutamento de especialistas científicos e pessoal qualificado. Daí a tendência para se constituírem clusters em torno das grandes universidades e institutos de investigação, permitindo gerar uma cultura que favorece a interacção do conhecimento potenciando a inovação. A localização geográfica das biotecnológicas é mesmo apontada como um factor chave para o seu sucesso (Schweitzer, 2007). Por outro lado, tem-se desenvolvido uma forte sinergia entre as empresas dedicadas à biotecnologia e as grandes indústrias farmacêuticas como forma destas encherem os seus *pipelines* com novos produtos inovadores (Schweitzer, 2007). Embora as empresas dedicadas à biotecnologia possam ser melhores a desenvolver e promover

descobertas radicais, elas estão, no entanto, menos habilitadas e com falta de recursos para transformarem uma ideia de sucesso numa produção em escala industrial (Eliasson e Eliasson, 1996). Este é o papel normalmente assumido pelas grandes farmacêuticas. A grande maioria das novas descobertas e invenções que estão quase a reconfigurar a descoberta de medicamentos vieram de fora, das academias e das pequenas empresas orientadas para a investigação científica. Para reduzir o deficit de produtos, as grandes empresas estão a focar-se nos estádios terminais dos produtos com grande potencial de vendas. Ao adquirirem as licenças de exploração desses novos fármacos estão a compensar as falhas internas no processo de I&D e procuram acrescentar valor, ao apelarem à sua capacidade de marketing, possibilitando uma comercialização global dos bons produtos, o que seria manifestamente impossível de ser concretizado pelas pequenas e médias biotecnológicas (Cavalla, 2003).

Assim, a partir da década de 1980, inicia-se o segundo grande período em que, como resposta a todas estas rupturas, a estrutura vertical da indústria farmacêutica desagregou-se e tornou-se bastante mais complexa, acabando assim o binómio, até então vigente, entre sector lucrativo e sector não lucrativo, entre investigação fundamental e investigação aplicada. “Biotechnology has thus largely collapsed the distinction between basic and applied science: fundamental new discoveries, such as gene therapy or the identification of a fat gene, have immediate scientific and medical importance as well as enormous commercial relevance.” (Powell & Owen-Smith, 1998, p. 259). Cada vez mais as grandes farmacêuticas procuram as ferramentas de investigação proporcionadas pela biotecnologia e os produtos inovadores daí resultantes, pelo que o modelo unidireccional foi substituído por outro em que o conhecimento circula entre os sectores não lucrativos, as grandes farmacêuticas e as empresas dedicadas à biotecnologia (Cockburn, 2004), suportado por uma complexa teia de acordos contratuais, colaborações e licenças (Cavalla, 2003). Esta crescente complexidade veio colocar novos desafios à gestão de todo o processo de inovação no sector das indústrias farmacêuticas, o que fez emergir um conjunto de fornecedores de serviços especializados e empresas de consultadoria, dirigidos para esta mesma indústria.

Considerando a multiplicidade de disciplinas científicas e de competências necessárias ao processo de I&D; considerando a existência de fornecedores especializados em praticamente todas as competências necessária ao processo; considerando que o *output* do desenvolvimento farmacêutico é essencialmente conhecimento (propriedade intelectual, patentes, pacotes de informação para submeter às entidades reguladoras, ...) as grandes farmacêuticas recorrem cada vez mais ao *outsourcing*, envolvendo um conjunto diverso de actores, com destaque particular para a transacção de propriedade intelectual (Cavalla, 2003). Geram-se assim dinâmicas de relações de interacção externas, mais ou menos extensas, entre grandes farmacêuticas, empresas dedicadas à biotecnologia e empresas do sector dos serviços, constituindo-se sob a forma de organizações em rede. São as “Extended Pharmaceutical Enterprise” (Cavalla, 2003, p. 267), a nova forma organizacional encontrada pela indústria farmacêutica para enfrentar os desafios colocados pela revolução da biotecnologia. “In an era of electronic communication, the mobility of such packages across international boundaries makes pharmaceutical outsourcing a global enterprise” (Cavalla, 2003, p. 268).

As redes de inovação, mais do que uma forma de organização transitória, parecem assumir-se cada vez mais como uma forma estrutural de organização do sector farmacêutico, sustentando a interacção entre as indústrias dedicadas à biotecnologia, as grandes farmacêuticas e os serviços de apoio especializado. São uma forma apropriada de gerar conhecimento assim como uma forma de interacção que conduz à aprendizagem (Quéré, 2003).

No entanto, segundo Cockburn (2004), o impacto desta desintegração vertical no processo de I&D da indústria farmacêutica está ainda longe de estar totalmente clarificado.

5. PIPELINE DO MEDICAMENTO: AS ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO FARMACÊUTICA E OS RESPECTIVOS ACTORES CENTRAIS.

A fragmentação da cadeia de valor das indústrias farmacêuticas, conduziu à emergência de um amplo conjunto de fornecedores, muito especializados, que se ocupam do preenchimento das exigências em competências e conhecimentos específicos de cada uma das diferentes fases do *pipeline* de I&D de um novo medicamento. Considerando a diversidade de recursos, conhecimentos e competências necessárias, assim como a sua especialização, pressupõe-se, à partida, que o seu recrutamento se fará, recorrendo a diferentes territórios e a estratégias diversas. Ao esmiuçar-se as diferentes fases do *pipeline*, pretende-se captar, em termos teóricos, os conhecimentos, as competências e os recursos envolvidos, assim como identificar os actores

e as suas características, para posteriormente se compreender melhor a sua distribuição territorial e as respectivas redes por eles constituídas.

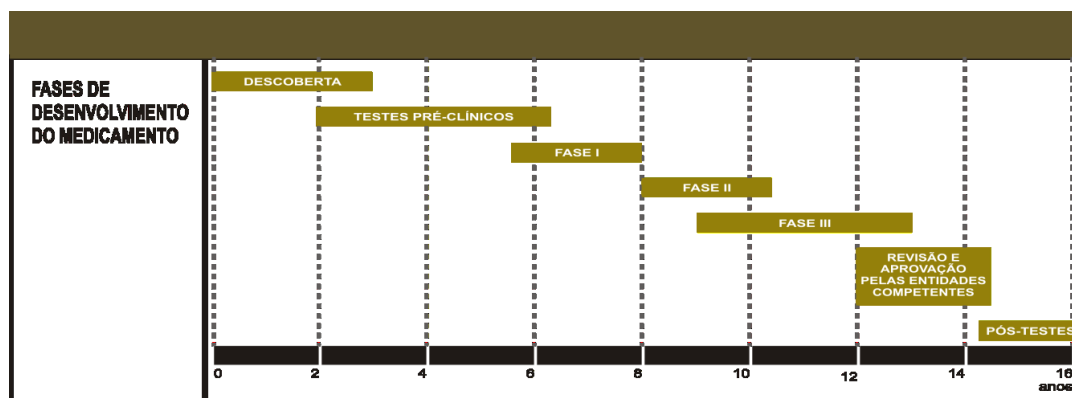


Figura 2: Fases de desenvolvimento de um medicamento

Actualmente, as características mais marcantes dum processo de I&D de um novo medicamento são os prolongados tempos de concretização e as exigências de avultados recursos financeiros. Os custos para aprovar um novo medicamento são muito elevados, uma vez que muitas ideias nunca resultam, umas caem logo nos testes pré-clínicos ou durante os testes clínicos e, mesmo quando se consegue trazer um novo medicamento para o mercado, a sua rentabilidade não está garantida (Schweitzer, 2007). Estas são as principais razões que justificam que a decisão de iniciar um processo de I&D de um novo medicamento deve ser precedida de uma análise de mercado para avaliar o seu potencial económico (Schweitzer, 2007). Mobilizar conhecimento especializado sobre marketing de produtos farmacêuticos parece, assim, fundamental desde o primeiro momento, uma vez que este, com as informações preliminares sobre o processo de I&D, pode estimar as vendas potenciais do novo produto em desenvolvimento. Aliás, Schweitzer (2007) considera que este actor pode dar um input importante para o processo de decisão de se iniciar um novo processo de I&D para um novo medicamento. Nesta fase de pré-decisão, importa ter em consideração as condições e a existência de capital humano que sejam capazes de levar a cabo o projecto. Como já se referiu, o tempo e o capital são dois factores essenciais, mas deve ser dada igual atenção à existência de equipamento especializado e às competências dos recursos humanos disponíveis. Caso não se verifiquem estas condições, o potencial projecto pode abortar, ou pode-se recorrer ao outsourcing como forma de colmatar as lacunas verificadas à partida. Isto é particularmente verdade no caso dos medicamentos biotecnológicos (Schweitzer, 2007). Assim, logo na sua génese, parecem estar reunidas as condições para que o processo se comece a construir suportado por uma rede de actores a escalas geográficas variáveis. A avaliação da disponibilidade e das possibilidades de acesso a conhecimentos altamente especializados e diversos aponta para a necessidade de avaliação de múltiplas possibilidades, que vão desde a internalização desses conhecimentos até ao outsourcing, o que pressupõe uma análise da capacidade de constituição de redes internas e externas, locais ou mais globais, que possibilitem cumprir todos os procedimentos do longo processo de trazer até ao mercado um novo medicamento rentável. Os conhecimentos a mobilizar, logo na fase de planificação do processo são diversos, abarcando o conhecimento analítico, mas também o sintético e o simbólico, o que, teoricamente, terá implicações em termos territoriais, na forma de aceder a tais conhecimentos especializados. Tudo indicia que já na fase de pré-decisão do arranque do processo de I&D, as redes são esboçadas, como forma de mobilizar o conhecimento necessário à sustentação da decisão de arrancar com o processo de descoberta de um novo medicamento.

5.1. Descoberta

O processo inicia-se com uma investigação fundamental que, avaliado o seu potencial económico, avança para um processo de investigação aplicada, com o intuito de desenvolver um novo medicamento. Nesta fase procura-se identificar moléculas activas com potencial biológico. Se uma determinada doença é encarada como tendo potencial económico, a atenção volta-se para os cientistas. O primeiro passo na descoberta de um novo medicamento é adquirir a compreensão sobre o que causa a doença (Schweitzer, 2007). O último aspecto a ter em consideração para iniciar um processo de investigação básica e testes pré-clínicos tem a ver com

a expectativa de aprovação do novo medicamento pelas entidades competentes (Schweitzer, 2007). Todas estas precauções são uma tentativa de minorar os elevados riscos, de um processo incerto, moroso e intensivo em capital.

O desenvolvimento da biotecnologia fora das grandes empresas farmacêuticas provocou uma ruptura que conduziu à necessidade destas colaborarem com novas empresas dedicadas à biotecnologia, na sua maioria pequenas empresas e start-up de alta tecnologia, e mudou a atitude quanto ao outsourcing da descoberta de fármacos (Cavalla, 2003). As grandes farmacêuticas estão igualmente abertas a colaborar com especialistas que lhes propiciem uma tecnologia específica para o desenvolvimento de novos medicamentos (Cavalla, 2003). Criam-se assim, redes externas de colaboração apropriadas para a fase de descoberta. Uma considerável parte das especialidades e da direcção do projecto tem de ser delegada nos colaboradores externos para possibilitar que eles lidem com os problemas e com as falhas, para avaliarem os problemas que os envolvem e aplicarem as suas especialidades particulares na forma mais apropriada. Como são os primeiros no processo de I&D, as colaborações são inerentemente mais arriscadas do que nas fases mais tardias de desenvolvimento. Assim, as retribuições monetárias estão normalmente associadas ao sucesso. Assumem normalmente a forma de *milestones* e pequenas percentagens das vendas, baseada em *royalties*, à medida que o projecto se desenvolve (Cavalla, 2003).

Os novos medicamentos de hoje são um produto dos investimentos em processos de I&D feitos no passado, e os gastos em I&D de hoje serão um contributo para os outputs num futuro longínquo (Cockburn, 2004). Daí que o financiamento da ciência base seja igualmente importante, e as universidades e instituições públicas de investigação desempenhem igualmente um papel importante nesta fase de descoberta. Basta lembrar que foi no meio académico que surgiu a revolução da biotecnologia.

Nesta fase de descoberta, o conhecimento analítico parece assumir um papel preponderante, no entanto, a necessidade de mobilizar capital de risco e outras formas de financiamento do processo de investigação, e a necessidade de aceder a competências especializadas de registo de patentes e de gestão implicam, igualmente, o envolvimento de conhecimento sintético e simbólico, com os constrangimentos territoriais associados a estas formas de conhecimento.

5.2. Testes pré-clínicos e clínicos

Identificadas as moléculas com potencial terapêutico, avança-se para os testes pré-clínicos. Nesta fase, são estimados três aspectos essenciais: as hipóteses de sucesso biológico e farmacêutico, a viabilidade de produzir os componentes e a possibilidade de testar a eficácia desses mesmos componentes (Schweitzer, 2007). Assim, resulta importante a mobilização de especialistas, nomeadamente da área da biologia, da química e da medicina clínica, para testar os referidos aspectos, o que deixa adivinhar, uma vez mais, uma possível necessidade de alargamento da rede de actores a envolver no processo. O composto é analisado em culturas de células, tecidos e *in vivo* em animais (roedores e não roedores) para testar a reacção fisiológica com a doença, a reacção do sistema imunitário e a dosagem sem risco de sobre-toxicidade ou de morte. São ainda avaliadas as consequências para o processo reprodutivo, verificadas as possíveis deformações congénitas e as alterações genéticas que possam gerar tumores ou outras doenças (Schweitzer, 2007).

Superados os testes pré-clínicos, é nesta fase que normalmente são catalogadas as patentes, o que pressupõe a existência de conhecimento especializado na área do registo de patentes.

Para avançar para os testes clínicos em seres humanos, deve ser submetida uma nova proposta de medicamento à entidade reguladora, o que pressupõem, uma vez mais, a existência de conhecimento especializado capaz de elaborar a proposta de submissão e garantir a necessária conformidade para a aprovação. Esta aprovação é condição obrigatória para se transitar dos ensaios animais para os testes humanos, que irão testar a eficácia do novo medicamento.

Os testes clínicos dividem-se em três fases obrigatórias e poderá existir uma quarta fase, caso a entidade reguladora considere necessário, por questões de segurança. Assim, na fase de testes I, o medicamento é testado num pequeno número de voluntários saudáveis para determinar como o medicamento é absorvido, metabolizado e expelido, e o efeito do medicamento no corpo, efeitos secundários e eficácia preliminar. Na fase de testes II, o medicamento é testado num pequeno número de pacientes (menos de cem) para determinar a sua eficácia numa indicação particular. Por último, na fase de testes III, o medicamento é testado

num número alargado de paciente (milhares) para determinar a sua eficácia, segurança e características medicamentosas. Nesta fase procura-se reunir um vasto e significativo leque de informações sobre a eficiência e a segurança assim com a melhor forma de o ministrar ao paciente (Schweitzer, 2007). No final desta fase, a proposta do novo medicamento é preenchida para submeter à entidade reguladora. Conforme referido, poderá ser mandada efectuar, pelas entidades de aprovação, uma fase de testes IV para seguir cuidadosamente o novo medicamento, após a introdução no mercado, se houver preocupações com alguns aspectos de segurança do novo medicamento. (Schweitzer, 2007).

Os testes clínicos permanecem uma função interna para certas empresas farmacêuticas mas a maioria recorre a um gestão mista de testes clínicos internos e contratados por outsourcing. Nas últimas décadas uma quantidade crescente do trabalho de testes clínicos tem sido contratada fora da empresa (Rettig, 2000). Em termos teóricos, nesta fase de desenvolvimento o outsourcing oferece um aumento da eficiência à indústria, assim como melhorias substanciais no tempo necessário para atingir os objectivos (Cavalla, 2003).

Segundo Rettig (2000), a opção pelo outsourcing, nesta fase de testes pré-clínicos e clínicos, traz vantagens, nomeadamente para ultrapassar os limites impostos pela capacidade institucional das empresas; para uma gestão mais eficaz do tempo e dos recursos no ciclo de desenvolvimento dos medicamentos; para permitir às empresas de biotecnologia centrarem-se na sua principal competência que é a descoberta, preenchendo as lacunas internas (de pessoal, capital e equipamento) nas pesquisas pré-clínicas e clínicas através do *outsourcing*; para assegurarem a aprovação regulamentar simultaneamente nos mercados nacionais e internacionais, uma vez que estas empresas gestoras de testes clínicos têm mais facilidade em associar testes multinacionais e especialistas sobre requisitos regulamentares de um país específico, adequando assim os testes clínicos a essas normas; e, por último, dada a crescente complexidade dos testes clínicos, as empresas de pesquisa clínica com determinados especialistas terapêuticos são mais eficientes. Assim, emergem um conjunto de actores centrais, nesta fase de testes pré-clínicos e clínicos. São empresas altamente fragmentadas constituídas por pequenas empresas altamente especializadas em nichos de serviços que vão desde o desenvolvimento de medicamentos aos recursos relacionados e até ao marketing.

Rettig (2000) agrupa as empresas de outsourcing dos testes pré-clínicos e clínicos em três grandes grupos: gestores de testes clínicos, gestoras de investigadores e locais de testes clínicos e, por último, de recrutamento de pacientes.

As empresas gestoras de testes clínicos podem especializar-se apenas no desenvolvimento do medicamento, originando empresas que prestam desde serviços pré-clínicos (farmacologia, metabolismo e cinética do fármaco, toxicologia e patologia); serviços de ciências farmacêuticas (formulações, desenvolvimento e produção, química analítica e controle); serviços de embalagem, designação e distribuição do medicamento; serviços de controlo de qualidade ("Good Laboratory Practice" – GMP, "Good Clinical Practice" – GCP, "Good Manufacturing Practice" – GMP, e "International Standards Organization – ISO). Podem ainda especializar-se nos serviços de gestão de testes clínicos, o que inclui a gestão do projecto, o estudo e concepção do protocolo, a entrada e verificação dos dados, a gestão dos dados, análises estatísticas e relatórios, recrutamento de voluntários saudáveis e população especial, encontros de investigadores, monitorização clínica, serviços laboratoriais e aplicações regulamentares. Pode, por último, especializar-se em serviços regulamentares, orientando-se para lidarem com os requisitos das autoridades dos diferentes países que vão desde a segurança do medicamento, ao suporte regulamentar dos testes clínicos, preparação de documentos regulamentares, interacção com entidades reguladoras, estratégias de submissão, fixação dos requisitos regulamentares de diferentes países, avaliação dos dados dos requerimentos, entre outros serviços.

O grupo de empresas gestoras de investigadores e de locais de testes clínicos centram-se na gestão dos diferentes locais onde decorrem os testes clínicos, uma vez que estes, para serem executados, necessitam de investigadores e pacientes, que podem estar dispersos por múltiplos locais, mas que necessitam de ser geridos de forma central e coordenada. Prestam serviços que vão desde alistar investigadores clínicos, treinar investigadores clínicos e coordenadores, recrutar e alistar pacientes, promover e uniformizar locais e práticas, contratos e negociações com cadeias de hospitais para a investigação clínica, e outro tipo de documentos regulamentares.

O grupo de empresas gestoras de pacientes centra-se fundamentalmente no alistamento de pacientes, elemento fundamental para se realizarem os testes clínicos, e no cumprimento dos requisitos legais, nomeadamente a declaração de consentimento.

Parece claro que nestas fases pré-clínicas e de testes clínicos existe um leque muito diversificado e complexo de actores altamente especializados, implicados na prossecução dos múltiplos serviços incluídos nestas fases do *pipeline*, envolvendo conhecimento essencialmente sintético, mas com uma presença igualmente vincada de conhecimento simbólico e analítico, que potenciam a formação de redes profusamente complexas, com a necessidade de recorrer a escalas geográficas variadas para o mobilizar.

5.3. Revisão e aprovação pelas entidades reguladoras e pós-testes

Concluídos os testes clínicos, é submetido à entidade reguladora a aplicação para solicitar a aprovação do novo medicamento para uma determinada indicação. Esta revê a aplicação e aprova o medicamento e as suas características medicamentosas. Caso a aplicação seja aprovada, o novo medicamento pode ser comercializado.

Mesmo depois da aprovação, o medicamento continua a ser testado para determinar a sua eficácia noutras indicações e/ou para expandir as características medicamentosas (fase dos pós-testes). Para medicamentos já aprovados, no caso de se pretender expandir o âmbito da aprovação a novos usos, têm de ser efectuados novos testes clínicos que demonstrem igualmente a sua eficácia e a segurança, para estas novas indicações (Schweitzer, 2007).

Todo o conhecimento desenvolvido e compilado nas fases anteriores visa, precisamente, cumprir os requisitos das entidades reguladoras, de forma que a nova proposta de medicamento seja aprovada, e este possa ser comercializado. Se considerarmos que cada país possui entidades reguladoras, e que o medicamento tem de sofrer a respectiva aprovação para aí ser comercializado, rapidamente se depreende da necessidade de se reunir uma rede de conhecimento neste campo, tão ampla quanto o número de países onde se pretende comercializar o novo medicamento. Ao somar-se a necessidade de, após aprovação, se possuir uma rede de distribuição para cada um desses países, rapidamente depreende que, pela sua dimensão e história, as grandes empresas farmacêuticas centram nesta fase a sua maior vantagem competitiva. Por outro lado, as indústrias farmacêuticas produzem um grande número de novos medicamentos ou de ampliação de características medicamentosas, pelo que é fundamental que os médicos, os farmacêuticos e até, em alguns casos, os próprios pacientes, tenham conhecimento dessas inovações. Esta é uma função por excelência do marketing (Schweitzer, 2007), daí que este actor assuma também, nesta fase, um dos papéis principais.

Um conjunto de complexas questões éticas pode interferir com as inovações no campo da biotecnologia e podem condicionar a resposta dos consumidores, tendo-se verificado um crescente papel de *lobby* feito pelas associações e outras formas de representação dos consumidores (Quéré, 2003). Antes da revolução da biotecnologia, as actividades de I&D tinham a sua incerteza baseada apenas no grau de toxicidade do novo produto. Agora há que ter igualmente em consideração a incerteza da aceitação por parte do público e a pressão social junto das entidades reguladoras (Quéré, 2003). Os avanços na engenharia genética apresentam várias questões éticas, sociais e políticas associadas ao facto de lidar com os efeitos incertos das novas tecnologias. À medida que estas são desenvolvidas, saber o que o público pensa sobre elas e saber os custos e os benefícios a elas associadas é fundamental para estimular a aceitação por parte dos consumidores e para determinar o rumo de futuras investigações (Mehta e Gair, 2001). Uma vez mais, as empresas de marketing podem desempenhar um papel central, quer na sensibilização dos consumidores, quer na recolha das suas opiniões.

Nestas duas últimas fases do *pipeline* as atenções centram-se no conhecimento simbólico e sintético, mas, no caso de se pretender ampliar as indicações do medicamento, o conhecimento analítico continua a ser requisitado.

O longo processo de fazer chegar até ao mercado uma inovação radical no campo da farmacologia biotecnológica parece representar um excelente caso de estudo para a geografia da inovação. Partido do conhecimento científico de base, é conduzida uma investigação aplicada com a intencionalidade de trazer esse novo conhecimento até ao mercado. Este processo, ao invés de linear e unidireccional, é profundamente complexo e interactivo, envolvendo uma multiplicidade e diversidade de actores tal, que se sustenta numa rede interactiva de conhecimento, conjugando as suas dimensões explícitas e tácitas, o que requer, para além do conhecimento base analítico, também uma marcada participação do conhecimento sintético e simbólico. Parecem estar reunidas as condições que permitem analisar e compreender o comportamento territorial do conhecimento, o atrito que o território pode provocar, assim como as vantagens e desvantagens das interacções de proximidade e à distância.

A chegada ao mercado, em 2009, do primeiro medicamento biotecnológico desenvolvido a partir de uma empresa portuguesa, o Zebinix, representa uma oportunidade de investigação para os geógrafos que se dedicam ao tema da inovação.

6. GEOGRAFIA DO ZEBINIX: OBJECTIVOS E METODOLOGIA.

Considerando a complexidade do conhecimento e das competências necessárias ao processo da I&D de um novo medicamento; considerando a desintegração e dispersão territorial da cadeia de valor da indústria farmacêutica; considerando a emergência de um leque diversificado de novos actores, enquanto fornecedores dos mais diversos conhecimentos, competências e serviços especializados no cumprimento das diferentes fases do *pipeline* de um medicamento; considerando o carácter simultaneamente global e local das fontes de conhecimento envolvidas; considerando a crescente complexidade das redes que se vão construindo para cumprir o objectivo de lançar, com sucesso, um novo medicamento no mercado; a análise detalhada de um processo em concreto de I&D de um novo medicamento poderá contribuir activamente para identificar os novos actores em emergência, identificar as redes que se constituem e compreender a dimensão territorial dessas mesmas redes interactivas de conhecimento.

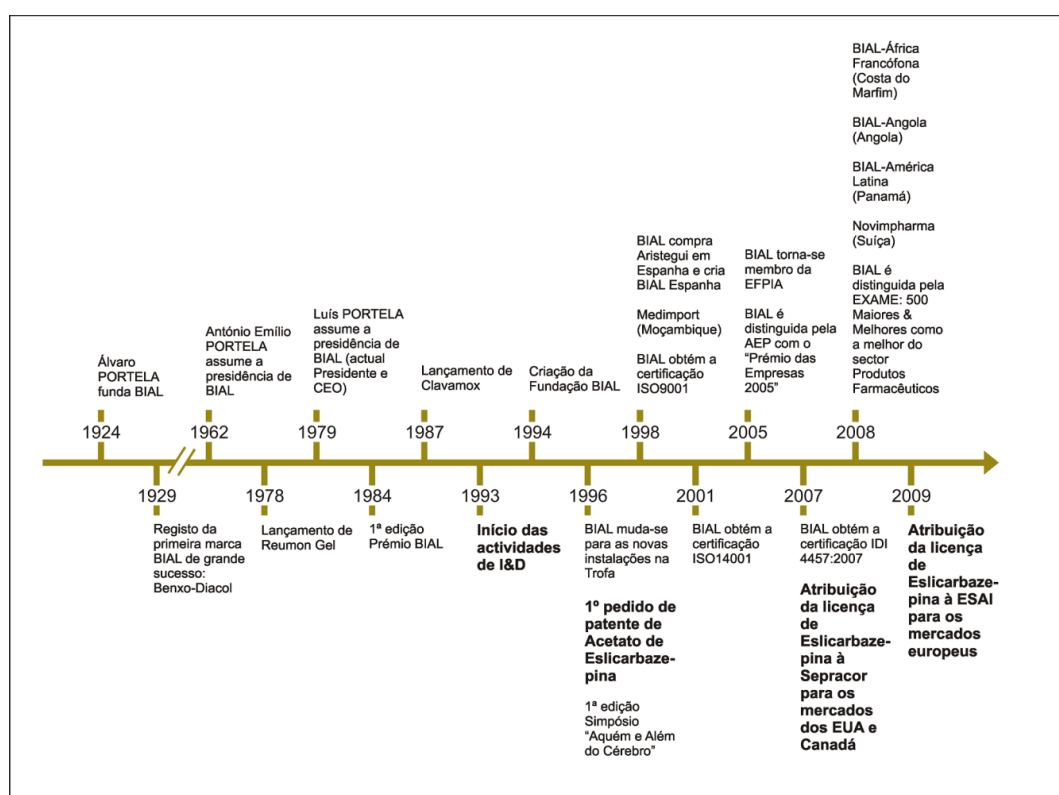


Figura 3: Cronologia dos principais factos da história da Bial

Fonte: Bial, 2009

A Bial é uma empresa farmacêutica, fundada em 1924, que a partir de 1993 deu início às actividades de I&D com o objectivo de produzir novos medicamentos. Com uma facturação de, aproximadamente, cento e sessenta milhões de euros em 2009, é a maior empresa farmacêutica portuguesa. Actualmente, encontra-se presente no mercado de diversos países da Europa, América, Ásia e África. O seu trabalho de I&D está especializado na procura de novas soluções terapêuticas para as doenças neurológicas e cardiovasculares (conduzido a partir das suas instalações no Porto) e para as doenças alérgicas (desenvolvido a partir das suas instalações em Bilbao).

Após trezentos milhões de euros de investimento, 16 anos de trabalho no processo I&D, onze mil novas moléculas processadas, 96 contractos com instituições de I&D e oitenta mil páginas de conhecimento codificado sobre todo o processo de I&D, a Bial lançou, em 2009, o Zebinix (Acetato de Eslicarbazepina, molécula activa anti-epiléptica), o primeiro medicamento desenvolvido a partir de uma empresa portuguesa, presentemente a ser comercializado em trinta

e três países da Europa e da América do Norte. Actualmente, a Bial tem em desenvolvimento, no seu *pipeline*, mais seis medicamentos, sendo que um deles é uma ampliação das propriedades terapêuticas do Acetato de Eslicarbazepina (princípio activo do Zebinix) ao tratamento da dor neuropática.

Produto/Composto	Indicação	Pré-clínico	Fase I	Fase II	Fase III	Registo	Comercialização
BIA 2-093 - Ac. Eslicarbazepina	Epilepsia						
BIA 2-093 - Ac. Eslicarbazepina	Dor Neuropática						
BIA 5-1058	Hipertensão Insuf. cardíaca						
BIA 9-1067	Parkinson						
BIA 10	Dor						
BIA 12	Cardiovascular						
BIA 13	Respiratório						

Figura 4: Pipeline da Bial

Fonte: Bial, 2009

Perante este caso de inovação radical, envolvendo valores tão significativos, parece oportuno olhar, de forma mais detalhada, para todo o processo de desenvolvimento do Zebinix, na tentativa de dissecar cada uma das suas fases de desenvolvimento. O objectivo central é contribuir para a compreensão do papel que o território pode desempenhar em processos de inovação radicais, que partem do conhecimento analítico, mas que necessitam de recorrer igualmente ao conhecimento sintético e simbólico, de forma a possibilitar o cumprimento de todas as fases do processo de I&D, incluindo a sua comercialização. Espera-se que seja um contributo para a teoria do conhecimento base, particularmente para a forma como o conhecimento analítico, sintético e simbólico se comporta relativamente ao território, durante o processo de interacção que leva à inovação. A necessidade de maior ou menor proximidade territorial será o enfoque principal da investigação, assim como as razões que sustentam essa necessidade. Espera-se que seja igualmente um contributo para aclarar o processo de formação das redes territoriais, envolvendo, em simultâneo, diversas escalas territoriais. Espera-se que seja ainda um contributo para compreender o impacto da desintegração vertical e fragmentação territorial do processo de I&D da indústria farmacêutica, assim como para explicar estas novas organizações em rede que surgiram em consequência dessa desintegração das grandes farmacêuticas, a que Cavalla (2003) chama de “Extended Pharmaceutical Enterprise”. Espera-se, por último, que os resultados desta investigação sejam úteis para ajudar à construção de políticas de inovação assentes em processos de I&D.

Para cumprir tais objectivos, tentar-se-á identificar os actores chave do processo (internos e externos, individuais e colectivos, públicos e privados), os diferentes conhecimentos e competências envolvidas, os territórios onde se localizam esses activos e as formas como se foram construindo as redes internas e externas, a múltiplas escalas territoriais, que permitiram a integração dos múltiplos conhecimentos e a interacção dos diferentes actores ao longo do processo, para que este avançasse com sucesso, até chegar ao mercado.

A primeira dificuldade que se coloca quando se opta por uma metodologia deste tipo reside na necessidade de se aceder e explorar as informações da caixa negra da empresa, em que a maioria das informações que procuramos obter fazem parte do segredo do negócio. Isso implica a criação, desde o primeiro contacto, de uma relação de profunda confiança, ficando assegurada, desde o primeiro minuto, a garantia de confidencialidade das informações obtidas, que no momento da sua divulgação aparecerão encriptadas, de forma a permitir a sua utilidade para a investigação em curso, sem colocar em causa a confidencialidade desejada pela empresa. Daí que o processo de recolha de dados se tenha iniciado com uma entrevista exploratória, com o CEO da Bial, para explicitar os objectivos da investigação a desenvolver, para avaliar a disponibilidade da empresa para colaborar com essa mesma investigação e para acordar os termos da interacção a estabelecer. Esta primeira entrevista exploratória permitiu, igualmente, obter uma visão geral de todo o processo de I&D do Zebinix, e obter a autorização para aceder a alguns documentos internos, de grande utilidade para uma primeira avaliação da pertinência do objecto de estudo, tendo em consideração os objectivos definidos, à partida, para a investigação em curso. O acesso a documentos internos da empresa pode representar um contributo igualmente importante para obter informações que nos auxiliem a estruturar outros instrumentos de recolha de dados, como por exemplo o questionário ao Zebinix. O

desenvolvimento de um questionário orientado para dissecar, detalhadamente, cada uma das fases de I&D do Zebinix, será o passo seguinte. O questionário procurará identificar os diferentes actores que foram intervindo ao longo do *pipeline*, o conhecimento (codificado e tácito), competências e serviços por eles aportados, o tipo de relações interactivas que se estabeleceram entre eles e a sua localização no território. A partir dos dados recolhidos pretende-se cartografar as redes que se foram construindo, fase por fase, determinando os actores centrais para cada uma das fase do *pipeline*, por forma a, no final, obtermos o mapa geral da rede de actores envolvida no processo de I&D do Zebinix. Após o tratamento e análise dos dados obtidos por via do questionário, proceder-se-á a um conjunto de entrevistas orientadas, com os actores centrais identificados a partir do inquérito, para esclarecer alguns processos e relações interactivas que não ficaram suficientemente clarificados nas respostas ao questionário, assim como para preencher outro tipo de lacunas de informação.

A expectativa é de que, no final, se possa mapear, com rigor, os actores, as redes por eles formadas e a posição que cada um ocupa na rede, bem como a forma como se produziu a necessária interacção para a produção desta inovação. O território estará no centro da análise, na busca das razões que justificam uma interacção que implique a proximidade, assim como dos motivos e das formas de interacção que ocorrem a maior distância e que poderão chegar à escala global.

7. CONCLUSÃO

A conclusão, com sucesso, do processo de I&D que colocou no mercado o primeiro medicamento da era da biotecnologia desenvolvido a partir de Portugal, representa uma oportunidade de investigação para os geógrafos que se dedicam às questões da inovação. Recorrendo a entrevistas, a questionários e a documentos produzidos durante o processo de I&D, acredita-se ser possível entrar na caixa negra do processo para reconhecer os conhecimentos envolvidos, identificar os actores mobilizados e reconstruir as redes de interacção que fizeram o processo avançar ao longo do *pipeline* do medicamento. Interpretar o papel do território, onde se localizam os actores intervenientes, nas suas múltiplas escalas, poderá ser um importante contributo para iluminar as teorias do conhecimento base, nomeadamente na dimensão das implicações espaciais do processo de conhecimento/aprendizagem, da inovação e das políticas de desenvolvimento territorial baseadas na inovação. Além disso, espera-se contribuir para uma melhor compreensão das consequências do processo de desintegração e fragmentação territorial da indústria farmacêutica. A opção por um objecto de investigação com estas características apresenta um risco associado: a necessidade de entrar na caixa negra do processo de I&D, onde estão guardados os segredos empresariais, o que implica uma abordagem baseada numa profunda confiança e assente no compromisso de sigilo. A divulgação das conclusões duma investigação desta índole deve ser realizada recorrendo a um grau de encriptação das informações recolhidas que garanta o rigor da informação e das conclusões obtidas com a investigação sem comprometer o sigilo que salvguarde os interesses empresariais em causa.

BIBLIOGRAFIA

- Arrow, K. (1962). The Economic Implications of Learning by Doing. *The Review of Economic Studies* , 29 (3), 155-173.
- Asheim, B. T. (2007). Differentiated knowledge Bases and Varieties of Regional Innovation Systems. *Innovation: The European Journal of Social Science Research* , 20 (3), 223-241.
- Asheim, B. T., & Coenen, L. (2006). Contextualizing Regional Innovation Systems in a Global Learning Economy: On Knowledge Bases and Industrial Frameworks. *Journal of Technology Transfer* , 31, 163-173.
- Asheim, B. T., Coenen, L., & Vang, J. (2007). Face-to-face, buzz and knowledge base: sociospatial implications for learning, innovation and innovation policy. *Environment and Planning C: Government and Policy* , 25, 655-670.
- Balthelt, H., Malmberg, A., & Maskell, P. (2004). Cluster and knowledge: local buzz, global pipelines and the process of knowledge creation. *Progress in Human Geography* , 28 (1), 31-56.
- Becattini, G. (2002). Del distrito industrial marshaliano a la «teoría del distrito» contemporánea. Una breve reconstrucción crítica. *Investigaciones Regionales* , 1, 9-32.
- Bial. (2009). *I&D pipeline/Empresa: Bial*. Obtido em 16 de Abril de 2010, de Web Site da Bial: <http://www.bial.com>
- Caraça, J., Lundvall, B. A., & Mendonça, S. (2009). The changing role of science in the innovation process: From Queen to Cinderella? *Technological Forecasting & Social Change* , 76 (6), 861-867.
- Cavalla, D. (2003). The extended pharmaceutical enterprise. *Drug Discovery Today* , 8 (6), 267-274.
- Cockburn, I. M. (2004). The Changing Structure of the Pharmaceutical Industry. *Health Affairs* , 23 (1), 10-22.
- Coenen, L., Moodysson, J., Ryan, C., Asheim, B., & Phillips, P. (2005). Knowledge Bases and Spatial Pattern of Collaboration: Comparing the Pharma and Agro-Food Bioregions Scania and Saskatoon. *CIRCLE Electronic Working Paper Series* , 12.
- Cooke, P., Uranga, M. G., & Etxebarria, G. (1997). Regional innovation system: Institutional and organizational dimensions. *Research Policy* , 26, 475-491.
- Coppin, O. (2002). Le milieu innovateur: une approche par la système. *Innovations* , 16 (2), 29-50.
- Cumbers, A., Mackinnon, D., & Chapman, K. (2003). Innovation, collaboration, and learning in regional clusters: a study of SMEs in the Aberdeen oil complex. *Environment and Planning A* , 35, 1689-1706.
- Doloreux, D. (2004). Regional networks of small and medium sized enterprises: evidences from Metropolitan Areas of Ottawa in Canada. *European Planning Studies* , 12 (2), 173-189.
- Doloreux, D. (2002). What we should know about regional systems of innovation. *Technology in Society* , 24, 243-263.
- Eliasson, G., & Eliasson, A. (1996). The Biotechnological Competence Bloc. *Revue d'Economie Industrielle* , 78, 7-26.
- Florida, R. (1995). Towards the Learning Region. *Futurs* , 5, 527-536.
- Gertler, M. S., & Levitte, Y. M. (2005). Local Nodes in Global Networks: The Geography of Knowledge Flows in Biotechnology Innovation. *Industry and Innovation* , 12 (4), 487-507.

Jensen, M. B., Johnson, B., Lorenz, E., & Lundvall, B.-A. (2007). Forms of knowledge and modes of innovation. *Research Policy* , 36, 680-693.

Kline, S. J., & Rosenberg, N. (1986). An overview of innovation. In R. Landau, & N. Rosenberg, *The Positive Sum Strategy: Harnessing Technology for Economic Growth* (pp. 275-305). Washington: National Academy Press.

Leidesdorff, L., & Meyer, M. (2003). The triple helix of university-industry-government relations. *Scientometrics* , 58 (2), 191-203.

Lundvall, B.-A. (2006). Knowledge Management in the Learning Economy. *DRUID Working Papers* , 6.

Lundvall, B.-A. (1992). *National Systems of Innovation: Towards a Theory of Innovation and Interactive Learning*. London: Pinter Publishers.

Lundvall, B.-A., & Johnson, B. (1994). The Learning Economy. *Journal of Industry Studies* , 1 (2), 23-42.

Malerba, F. (2005). Sectoral systems of innovation: frameworks for linking innovation to the knowledge base, structure and dynamics of sectors. *Economics of Innovation and New Technology* , 26, 534-542.

Moodysson, J., Coenen, L., & Asheim, B. (2006). Explaining spatial patterns of innovation: analytic and synthetic modes of knowledge creation in Medicon Valley life-science cluster. *Environment and Planning A* , 40, 1040-1056.

Morgan, K. (1997). The Learning Region: Institutions, Innovation and Regional Renewal. *Regional Studies* , 31 (5), 491-503.

Nielsen, P., & Lundvall, B.-A. (2003). Innovation, Learning Organizations and Industrial Relations. *DRUID Working Papers* , 7.

Nonaka, I., Umemoto, K., & Senoo, D. (1996). From Information Processing to Knowledge Creation: A Paradigma Shift in Business Management. *Technology in Society* , 18 (2), 203-218.

Porter, M. (1990). *The Competitive Advantage of Nations*. London: Macmillan.

Powell, W. W., & Owen-Smith, J. (1998). Universities and the Market for Intellectual Property in the Life Sciences. *Journal of Policy Analysis and Management* , 17 (2), 253-277.

Quéré, M. (2003). Knowledge Dynamics: Biotechnology's Incursion into Pharmaceutical Industry. *Industry & Innovation* , 10, 255-273.

Rettig, R. A. (2000). The Industrialization of Clinical Research. *Health Affairs* , 19 (2), 129-146.

Rosenberg, N. (1982). *Inside the Black Box: Technology and Economics*. New York: Cambridge University Press.

Schweitzer, S. O. (2007). *Pharmaceutical Economics and Policy* (2nd Edition ed.). New York: Oxford University Press.

Vale, M. (2009). Conhecimento, Inovação e Políticas de Desenvolvimento Regional. *Prospectiva e Planejamento* , 16, 61-76.

Zinner, D. E. (2001). Medical R&D at the Turn of the Millennium. *Health Affairs* , 20 (5), 202-209.