

## A IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE DE FÁRMACOS NA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS

Eliezer J. Barreiro

Departamento de Tecnologia Farmacêutica – Faculdade de Farmácia, UFRJ, C.C.S. – Cidade Universitária – Ilha do Fundão  
C.P. 68.006 – 21.944 – Rio de Janeiro – RJ

Recebido em 04/12/90; cópia revisada em 29/05/91

This paper presents some basic reasons why the synthesis of drugs occupies an outstanding role in the pharmaceutical industry. As a second goal, this paper indicates the level of drug synthesis in Brazil today, as compared with more advanced markets. The professional expertise level is shown to be an important feature for a solid research activity in the pharmaceutical industry. The close relationship between drug synthesis capability and public health is also discussed.

## INTRODUÇÃO

A Síntese de Fármacos pode ser considerada como uma disciplina que se fundamenta, basicamente, na Química Orgânica, representando uma aplicação nobre desta, por permitir acesso a substâncias medicamentosas.

A lei 5991 de 17/12/1973, em seu artigo 4, define medicamento em seu segundo parágrafo: "...Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico..."

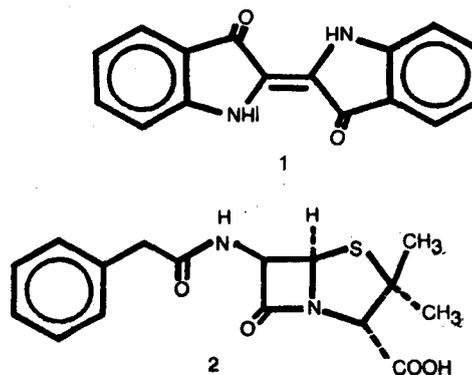
A Síntese Orgânica representa a vertente da Química Orgânica capaz de construir moléculas, independente do seu grau de complexidade estrutural, explorando conceitos fundamentais que regem o comportamento químico dos diferentes grupamentos funcionais, sendo capaz inclusive de ordenar hierarquicamente esta reatividade de maneira a introduzir níveis de seletividade comparáveis aos efetuados na natureza pelas enzimas<sup>2, 3</sup>.

A Síntese de Fármacos pode ser considerada como um desdobramento da Síntese Orgânica, apresentando determinadas especificidades próprias que englobam uma componente de exequibilidade tecnológica capaz de permitir o acesso a substâncias de elevadíssimo grau de pureza, num primeiro estágio, em escalas milimolares; em escalas de ordem molar, num segundo estágio e, finalmente, em escalas multimolares na etapa final de produção.

Considerando-se que a Síntese de Fármacos representa um processo de síntese a etapas-múltiplas, a pureza final do produto está dependente da metodologia sintética empregada e do grau de pureza dos intermediários sintéticos utilizados e, por conseguinte, também das matérias-primas. Este fato permite que a diferenciamos da síntese de praguicidas, inseticidas, herbicidas, corantes e outras categorias de substâncias industrialmente importantes, porém de menor grau de exigência em termos de pureza química final. A título de ilustração podemos considerar os corantes da família dos derivados do índigo-blue (1)<sup>4</sup>, onde a desejada cor azul está assegurada mesmo que o produto final de síntese contenha alguma impureza, oriunda do processo sintético.

Entre os medicamentos sintéticos incluem-se aqueles fármacos em cuja obtenção utiliza-se um processo multi-etapas de síntese total, como outros medicamentos, tipicamente obtidos por processos de hemi-síntese, como a maioria dos anti-

bióticos beta-lactâmicos (2) disponíveis no mercado brasileiro<sup>5</sup>.



## A IMPORTÂNCIA DOS FÁRMACOS SINTÉTICOS

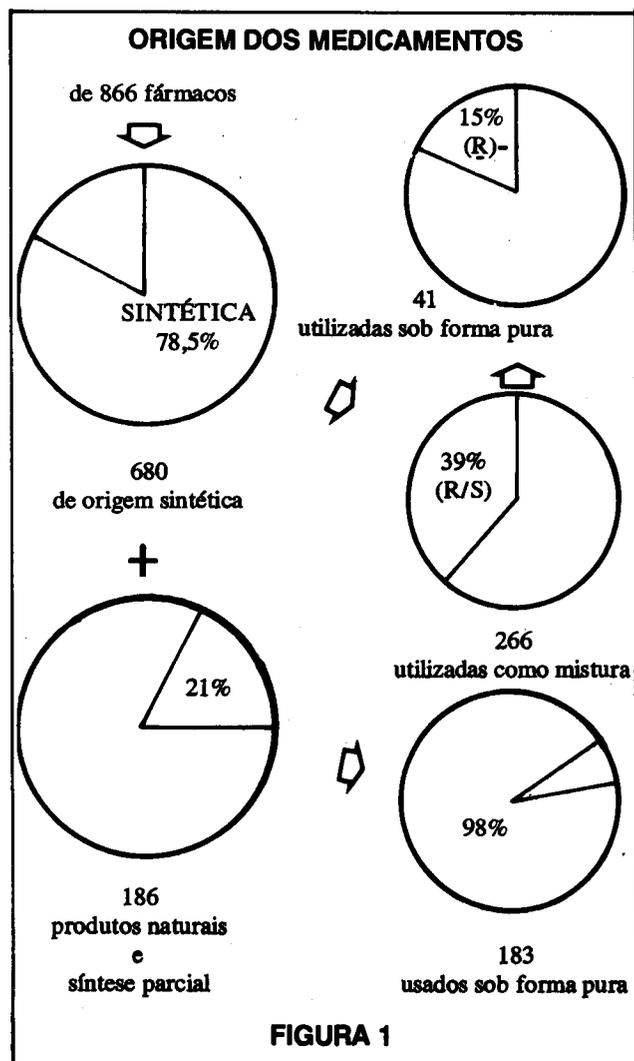
A Síntese de Fármacos, numa definição mais geral, e certamente incompleta, compreende o estudo de uma sequência planejada de reações orgânicas de alto grau de seletividade, aplicadas consecutivamente sobre uma substância de partida, de fácil obtenção, definida como matéria-prima. A metodologia usada na Síntese de Fármacos precisa ser capaz de viabilizar o acesso, com maior rendimento químico possível, na escala adequada de menor custo, a composto farmacoterapeuticamente ativo, de elevado grau de pureza, passível de ser empregado, com segurança, na posologia prescrita, como medicamento.

Considerando-se os acertos que esta definição possa conter, poderíamos concluir que se o número de substâncias medicamentosas de origem sintética for majoritário num determinado elenco mínimo de fármacos essenciais, assegurando o nível adequado da Saúde de uma determinada população, a Síntese de Fármacos, sob qualquer abordagem que se faça, terá relevante papel no estado de Saúde desta população<sup>6</sup>.

Considerando-se que a Síntese de Fármacos inclui as transformações químicas necessárias para modificar a estrutura química de uma substância de origem natural, em outra de melhor perfil terapêutico<sup>7</sup>, tem-se um indicador mais completo da importância da Síntese de Fármacos no estado de Saúde de uma dada população.

Números trabalhos indicam que o percentual de substân-

cias sintéticas utilizadas como fármacos atinge cerca de 75% do total de fármacos utilizados no mundo. Este percentual supera o das substâncias não-sintéticas utilizadas como medicamentos<sup>9, 10a</sup>, onde, entretanto, encontra-se a maioria daqueles que são empregados sob forma enantiomericamente pura (eg.: digitálicos, antibióticos, alcalóides)<sup>10b</sup> (Figura 1).



### O MERCADO FARMACÊUTICO MUNDIAL E O BRASILEIRO

O mercado mundial de produtos farmacêuticos supera a marca de cerca de 116.170 milhões de dólares<sup>10c</sup>, sendo que a América Latina, incluindo o Brasil, participa com 6.600 milhões de dólares deste total<sup>11</sup>, compreendendo mais de duas dezenas de países, inclusive as nações do Caribe. Deste total, 2.1 bilhões de dólares correspondem ao mercado farmacêutico brasileiro, que comportando cerca de 150 milhões de pessoas, corresponde a 1,8% do mercado mundial e ocupa o sétimo lugar. Se considerarmos a relação existente entre o mercado e a população temos uma indicação imediata do consumo "per capita" de medicamentos que representam uma média de cerca de 14 dólares, inferior a muitos países do Primeiro Mundo<sup>12</sup>. Este dado pode sugerir, erroneamente, que o estado de saúde de nossa população seria superior ao daqueles países, dado o baixo gasto "per capita" do brasileiro com medicamentos. Entretanto, esta conclusão se mostra irreal quando compara-se o

tipo de medicina que se aplica no Brasil, onde a preventiva encontra-se minoritária, se existir com significância, em relação à medicina curativa. Por outro lado, quando se compara o valor do que representa o gasto "per capita" do brasileiro em medicamentos com aquele correspondente à publicidade<sup>13</sup>, observa-se que, para dados de 1980, este último superava o primeiro em mais de três vezes, indicando o quanto limitado é o acesso que nossa população tem ao medicamento. Considerando-se que o "gasto" com publicidade é compulsório, não dependendo do arbítrio do indivíduo, somos levados a concluir que: ou a população não precisa de medicamentos, por ser saudável – o que significaria um estado de saúde adequado – ou a população não "consome" os medicamentos que precisa por não ter acesso ao mesmo ou por não ter poder aquisitivo para "consumi-lo"! Obviamente não estamos sugerindo que parte dos gastos do brasileiro em publicidade esteja provocando ou respondendo pelo índice de consumo observado em medicamentos. Embora não tenhamos atingido ainda o estágio de "prescrição em massa", há nítida tendência de caminharmos para tal, ao menos no que se refere aos medicamentos menos éticos.

Entre os medicamentos mais vendidos no mundo, certas categorias terapêuticas superam largamente o valor do mercado total de fármacos no Brasil. Entre as drogas cardiovasculares, por exemplo, a indústria farmacêutica mundial fatura cerca de 23.170 milhões de dólares<sup>14</sup>, correspondendo a 11 vezes o valor do nosso mercado farmacêutico (Tabela 1).

**TABELA 1**

### MERCADO MUNDIAL DE MEDICAMENTOS

classe	1985	1990
cardiovasculares	17 095	23 170
anti-infecciosos	16 125	19 715
farmacodinâmicos	13 815	17 100
analgésicos	12 180	13 980
uso tópico	7 295	8 220
nutrientes	7 160	9 075
respiratórios	6 795	7 790
doenças mentais	6 515	7 550
outros	7 625	9 570
<b>TOTAL</b>	<b>94 515</b>	<b>116 170</b>

\* valores assinalados correspondem a milhões de dólares americanos, sendo que 75% dos fármacos utilizados são produtos de síntese orgânica.

Por outro lado, o mercado farmacêutico da América do Norte (isto é, Estados Unidos e Canadá) corresponde a 37,4% do mercado mundial – estimado sem considerar os países da Cortina de Ferro e a China<sup>10d</sup>. Este dado, quando confrontado com o mercado de fármacos do Brasil, indica, outra vez, o inadequado nível de acesso e de utilização dos medicamentos por nossa população. Se nosso consumo "per capita" de medicamentos fosse adequado, seria lógico esperarmos que nossa

população fosse 20,7 vezes menor do que aquela dos dois países considerados acima, responsáveis por um consumo 20,7 vezes maior que o nosso, posto o nível de Saúde das duas respectivas populações em igualdade. Ora, se nossa população é inferior quantitativamente àquela da América do Norte, deveríamos observar uma relação proporcional em gastos "per capita", caso o acesso ao medicamento estivesse assegurado, adequadamente, à nossa população, mesmo considerando que somos um País mais pobre! Estes dados levam, novamente, a que se constate o quanto é inadequado o nosso consumo de medicamentos.

## MEDICAMENTOS SINTÉTICOS: PRODUTO DE ALTO VALOR AGREGADO

A participação dos medicamentos sintéticos na composição do mercado, em termos mundiais, pode ser considerada como uma indicação efetiva da importância da Síntese de Fármacos. Admitindo-se que os fármacos sintéticos correspondem a 75% do total de medicamentos comercializados no mundo (Figura 1)<sup>9</sup>, 10ª observa-se que estes representam cerca de 87 bilhões de dólares do mercado mundial, e 1,57 bilhões de dólares de nosso mercado farmacêutico. Estes dados correspondem a uma parcela significativa do mesmo, e situam, claramente, a importância que a Síntese de Fármacos tem, quali e quantitativamente, na prevenção e correção do estado de saúde das populações, participando ativamente na melhoria da qualidade de vida do Homem. Este dado pode ser melhor constatado quando observa-se que o aumento, significativo, da esperança de vida ocorrido neste século, acentuou-se a partir de sua segunda metade, coincidindo com o surgimento dos primeiros agentes quimioterápicos sintéticos (Tabela 2)<sup>15</sup>.

TABELA 2

ESPERANÇA DE VIDA	
1900	47 anos
1920	56 anos
1970	70 anos
1975	75 anos
1977	77 anos
1985	82 anos

\* indistintamente para homens e mulheres em países do 1º mundo.

O mercado farmacêutico mundial movimentando cerca de 116 bilhões de dólares é de fundamental importância na economia, sob seus diferentes aspectos e desdobramentos. A fim de avaliarmos se seu volume têm uma relação de proporcionalidade razoável e comparável a outros segmentos da economia, em termos de lucratividade, podemos medir o custo de sua produção. Para avaliarmos este dado, determinamos quanto se gasta em insumos no setor químico e afins, de maneira a viabilizar a produção de medicamentos do mundo.

Numa análise parcial, mas suficientemente indicativa, observa-se que são gastos cerca de 8.000 milhões de dólares em c.a. 200-300 mil toneladas de matérias-primas, responsáveis, após transformadas sinteticamente, pela produção dos medicamentos.

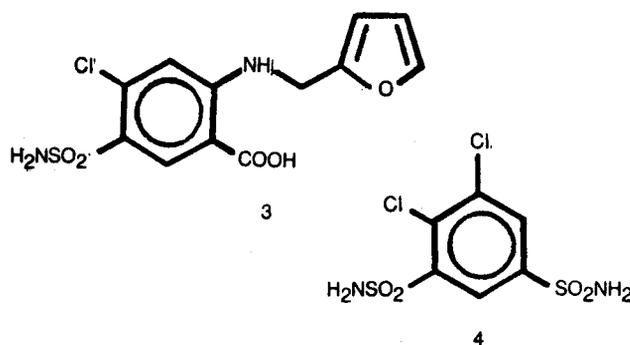
Deste dado se constata que a Síntese de Fármacos permite agregar um valor de c.a. 11 vezes àquela da matéria-prima utilizada na produção de medicamentos. Considerando-se, não apenas 75% do global do mercado farmacêutico mundial, parcela correspondente aos medicamentos sintéticos, mas todo o montante deste mercado, o valor agregado ao medicamento, enquanto elo final da cadeia de produção, chega a corresponder a 17 vezes o do custo da matéria-prima. Assim, fica constatado que a Indústria Farmacêutica opera com elevada margem de lucro, superior a média dos setores industriais, em geral<sup>16</sup>. A justificativa apresentada para isto refere-se ao custo da descoberta de um medicamento, orçado em cerca de 100 milhões de dólares/medicamento<sup>17</sup>. Desta forma, no preço de um medicamento estão embutidos os custos de sua produção, e também os gastos da descoberta de um novo fármaco, o que representa um investimento elevado para as indústrias farmacêuticas com atividades de pesquisa e desenvolvimento, mas de difícil controle. O fato do setor farmacêutico operar com margens de lucros admitidamente superiores a outros setores industriais, deve-se ao índice de investimentos em atividade de pesquisa, estimado em cerca de 10-12% dos seus lucros<sup>18</sup>. Isto significa que o setor farmacêutico mantém intensa atividade de pesquisa na área do medicamento, destinando cerca de 11,6 a 13,2 bilhões de dólares/ano de sua lucratividade a esta atividade<sup>19</sup>.

Entretanto, como seus laboratórios de pesquisa estão situados nos países desenvolvidos, estes recursos somente beneficiam os centros avançados na área da Ciência do Medicamento, caracterizando uma demanda de pessoal científico altamente qualificado e criando novas oportunidades de emprego para cientistas e técnicos do setor. Este fato certamente contribuiu para fortalecê-lo ainda mais, aumentando o distanciamento, já monumental, entre os países com maturidade científica capazes de "inventarem" e produzirem medicamentos e aqueles somente capazes de consumi-los, a preços geralmente inacessíveis à maioria da população, principalmente quando representam inovações<sup>20</sup>.

## A VALORIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS NA SÍNTESE DE FÁRMACOS: EXEMPLOS

Seria adequado fazermos um exercício a título de exemplificar, como se dá a valorização das matérias-primas farmacêuticas.

Isto pode ser exemplificado analisando-se a síntese da furosemida (3)<sup>10f</sup>. Este diurético foi desenvolvido pelos laboratórios Hoechst em 1962, através de modificações estruturais em diversos derivados sintéticos da diclorfenamida (4). Esta substância teve sua síntese estudada em nossos laboratórios, tendo sido preparada segundo o esquema mostrado na figura 2.



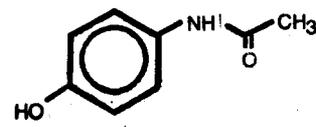
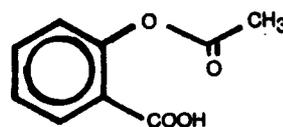
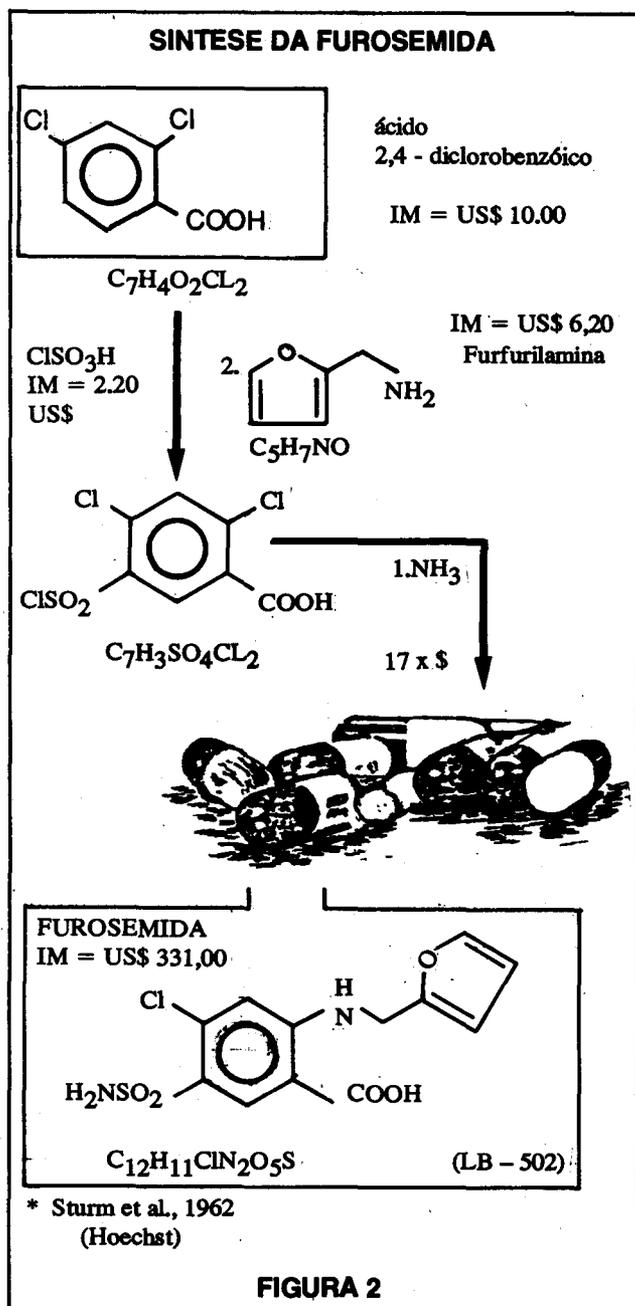
Considerando-se o custo molar das matérias-primas utilizadas observa-se que o preço final, considerado em termos molares, da furosemida, corresponde a 17 vezes o total dos reagentes gastos para a preparação de um mol deste diurético, responsável por um faturamento da ordem de cerca de 250 milhões de dólares em 1986.

Os antibióticos beta-lactâmicos também são representativos desta situação. Em 1974 a produção de antibióticos desta classe se fazia em grande parte por fermentação direta e atingia a 3538 toneladas, representando 19 milhões de dólares de vendas. No mesmo ano a produção das penicilinas semi-sintéticas atingia apenas 680 toneladas e era responsável por 27 milhões de dólares em vendas, isto é, 1,5 vezes o faturamento das penicilinas naturais, mas com uma produção 5,2 vezes menor, em tonelagem.

Considerando-se o ácido acetilsalicílico (5, AAS) e o paracetamol (6), duas substâncias analgésicas descobertas há longo

tempo, e portanto não mais protegidas por patentes em vigor, observam-se alguns dados curiosos. O valor total da comercialização de analgésicos, das diferentes classes químicas, compreende um montante de 13,9 bilhões de dólares, superando os 10% do mercado mundial de medicamentos, sendo 6,5 vezes maior que todo o mercado farmacêutico brasileiro.

O AAS, por ser uma substância de acesso sintético não protegido e de uso consagrado como analgésico, tem uma produção mundial de 50.000 toneladas/ano<sup>10e</sup>, nível atípico para um medicamento protegido por patentes de qualquer categoria terapêutica. O AAS representa cerca de 1.500 milhões de dólares em vendas anuais, isto é, 1,2% do mercado mundial e 10% do mercado de analgésicos. Esta substância, de acesso sintético simples comprovado pelo nível de produção que observa, possui um peso molecular de 164 unidades de massa atômica com fórmula molecular bruta de  $C_9H_8O_3$ . Considerando-se o valor unitário de cada átomo de carbono do AAS temos que: 1C = 166 milhões de dólares, nesta substância. Desta forma a simples operação de acetilar o precursor sintético que é o ácido salicílico agrega 2 x 166 milhões de dólares a este intermediário, sendo talvez a acetilação mais rentável do mercado!



Considerando-se o nível de simplicidade que esta operação representa em termos sintéticos, e o baixo custo do reagente utilizado, esta reação talvez seja a mais rentável da Síntese de Fármacos!

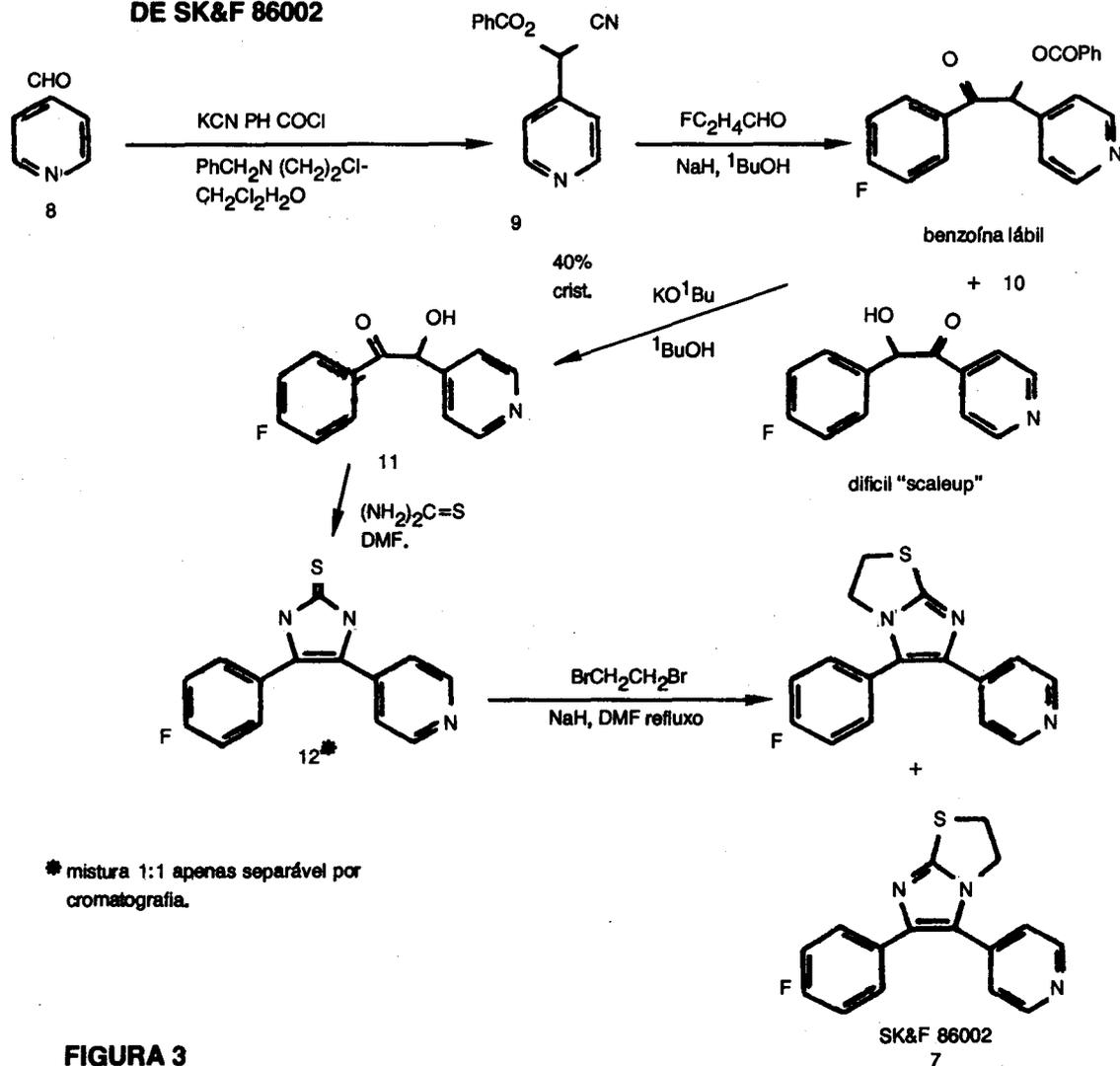
Nesta mesma ótica temos como outro exemplo o paracetamol (6). Esta substância, também um analgésico, é responsável por um volume de vendas mundiais da ordem de 810 milhões de dólares, sendo produzida ainda em escala atípica para um medicamento, atingindo cerca de 27.000 toneladas/ano<sup>10e</sup>. Representa cerca de 0,6% do mercado mundial e 5,7% do mercado de analgésicos. Este composto possui uma fórmula molecular bruta  $C_8H_9NO_2$ , indicando um valor "per capita" de 101 milhões de dólares para cada átomo de carbono. À semelhança do ácido acetilsalicílico, uma das etapas de sua síntese<sup>23</sup> compreende a introdução de uma unidade acetila de dois átomos de carbono obtida, novamente, por uma reação de acetilação seletiva do para-aminofenol, que neste caso agrega um valor de 2 x 101 milhões de dólares em relação ao precursor sintético.

Analisando estes exemplos temos uma indicação segura de como uma operação sintética trivial pode apresentar um surpreendente fator de "mais-valia" num determinado intermediário sintético, significando, em termos financeiros, um fator importante da valorização dos medicamentos sintéticos, mesmo entre aqueles de patente caduca.

#### CARACTERÍSTICAS DA SÍNTESE DE FÁRMACOS: A ROTA E A ESCALA

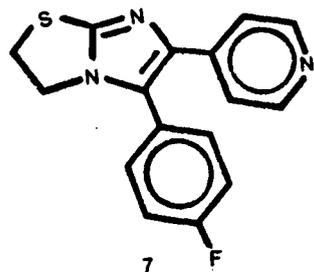
A Síntese de Fármacos pode diferenciar-se entre a de escala de bancada e de "scale-up". A primeira permite a definição experimental de uma rota sintética de acesso ao composto planejado, e se dá em escala menor do que a segunda, que objetiva a adaptação da metodologia sintética desenvolvi-

**SINTESE LABORATORIAL  
DE SK&F 86002**



**FIGURA 3**

da, à escala da produção. Na maioria das vezes, a metodologia sintética desenvolvida em escala de bancada não se mostra satisfatória à obtenção da substância desejada em escala molar. Um interessante exemplo recente disto pode ser observado, na síntese da substância SK & F 86002 (7).



Esta substância pertence à classe química dos compostos heterocíclicos do tipo imidazolotiazolidina, e foi sintetizada em escala de bancada pela rota mostrada na figura 3, durante a busca de agentes terapêuticamente eficazes contra doenças inflamatórias<sup>24</sup>. Esta substância apresenta propriedades inibitórias sobre as enzimas ciclooxigenase e 5-lipoxigenase<sup>25</sup>.

Este tipo de inibidor enzimático duplo apresenta um perfil

adequado para o tratamento de diversas doenças inflamatórias, além de poder ser considerado um potencial agente antialérgico e antiasmático. Esta substância foi sintetizada nos laboratórios de pesquisa de Smith Klyne & French em 1987<sup>26</sup>, utilizando-se a rota desenvolvida para a escala de bancada (fig. 3), que parte de uma matéria-prima acessível, 4-formilpiridina (8). A primeira etapa conduziu à nitrila (9), preparada com 40% de rendimento, como uma substância cristalina, característica desejável num processo sintético, por permitir fácil e não dispendiosa purificação.

A segunda etapa desta rota sintética mostrou-se inexecutável em escalas maiores, pois produziu uma mistura de benzofinas lábeis (10) de difícil separação. Entretanto, o tratamento da mistura (10) em meio básico adequado forneceu, numa etapa posterior uma única benzofina (11) como produto. Este resultado representou uma solução para contornar a limitação observada na segunda etapa da rota sintética de obtenção de (10), viabilizando esta rota para escalas quantitativamente maiores.

A última etapa da rota sintética desenvolvida para a obtenção de (7), em escala de bancada, forneceu, novamente, uma mistura de isômeros quando (12) foi tratado por dibromoetano em dimetilformamida (DMF). Esta mistura de isôme-

### SINTESE SCALE-UP DE SK&F 86002

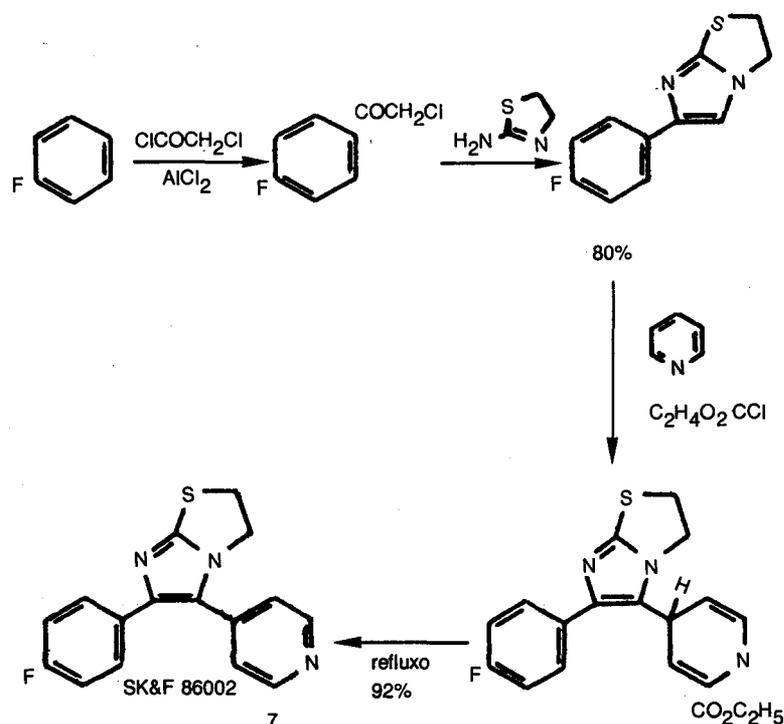


FIGURA 4

ros, de propriedades químicas semelhantes, exigiu, para sua purificação, o emprego de técnicas cromatográficas, excessivamente custosas, desautorizando sua utilização para preparação de (7) em escalas superiores a gramas. Esta rota sintética foi útil apenas para a obtenção de (7) em quantidades necessárias à realização dos ensaios farmacológicos preliminares, que confirmaram o perfil terapêutico previsto, e a atividade biológica. Porém, para a complementação dos testes biológicos, inclusive aqueles toxicológicos, uma quantidade mais significativa de (7) era necessária, e para esta escala a rota mostrada na figura 3 mostrou-se definitivamente inadequada. Desta forma, uma nova metodologia sintética foi desenvolvida, de maneira a viabilizar o acesso a maior quantidade de substância (1 kg). A rota alternativa mostrada na figura 4 foi desenvolvida com base na química dos organo-metálicos, utilizando resultados de outros grupos de pesquisa, desta feita envolvidos apenas em pesquisa básica, visto estudarem a reatividade química de novos derivados pirídnicos<sup>26</sup>. Este exemplo ilustra, se necessário, a importância da pesquisa básica na solução de problemas surgidos na pesquisa aplicada.

Esta segunda rota sintética (fig. 4) viabilizou a obtenção de quantidades suficientes de (7) para os ensaios biológicos necessários, sendo que esta substância, embora ainda não comercializada como medicamento, se anuncia como sendo um composto extremamente promissor devido ao perfil farmacoterapêutico que possui.

#### PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS DOS MEDICAMENTOS SINTÉTICOS

Conforme foi visto, a Síntese de Fármacos contribui expressivamente para o faturamento do setor, sendo de vital importância na produção de medicamentos. A análise das estru-

turas químicas dos medicamentos sintéticos e semi-sintéticos indica que a maior parcela pertence à classe das substâncias heterocíclicas, e.g. furosemida (2), SKF 86.002 (7) e o anti-biótico beta-lactâmico (1), citados neste trabalho.

Por estes exemplos, podemos considerar que a parte da Química Orgânica mais consolidada deve ser aquela que trata do estudo das substâncias heterocíclicas, isto se a Síntese de Fármacos for, de fato, uma atividade efetivamente realizada no setor farmacêutico nacional, utilizando a força de trabalho formada nas Universidades.

De fato, quando se comparam as estruturas dos medicamentos, observa-se que 62% dos fármacos são derivados heterocíclicos (isto é, compostos orgânicos que possuem em sua molécula átomos diferentes de carbono). Destes 62%, 91% possuem um átomo de nitrogênio e 25% um de enxofre, o que indica que muitos possuem mais de um heteroátomo em suas estruturas químicas (fig. 5)<sup>10</sup> g.

Contabilizando o que representa 62% do mercado farmacêutico mundial observa-se que as substâncias heterocíclicas são responsáveis por 77.500 milhões de dólares do faturamento do setor, a nível mundial, e a 1.300 milhões de dólares a nível nacional, quantias suficientes para atestarem sua importância como categoria química na Síntese de Fármacos.

A tabela 3 ilustra os principais grupos de substâncias heterocíclicas que estão presentes nas estruturas químicas dos principais medicamentos sintéticos e semi-sintéticos.

A análise, mesmo superficial, do nível de oferta da disciplina Química de Heterocíclicos, que ensina ao profissional que vai atuar na indústria farmacêutica, os fundamentos da reatividade, propriedades físico-químicas, espectroscópicas e métodos de obtenção das substâncias heterocíclicas, indica a gravidade da situação. Uma análise rápida desta disciplina quanto ao nível de oferta nos currículos de graduação destes profes-

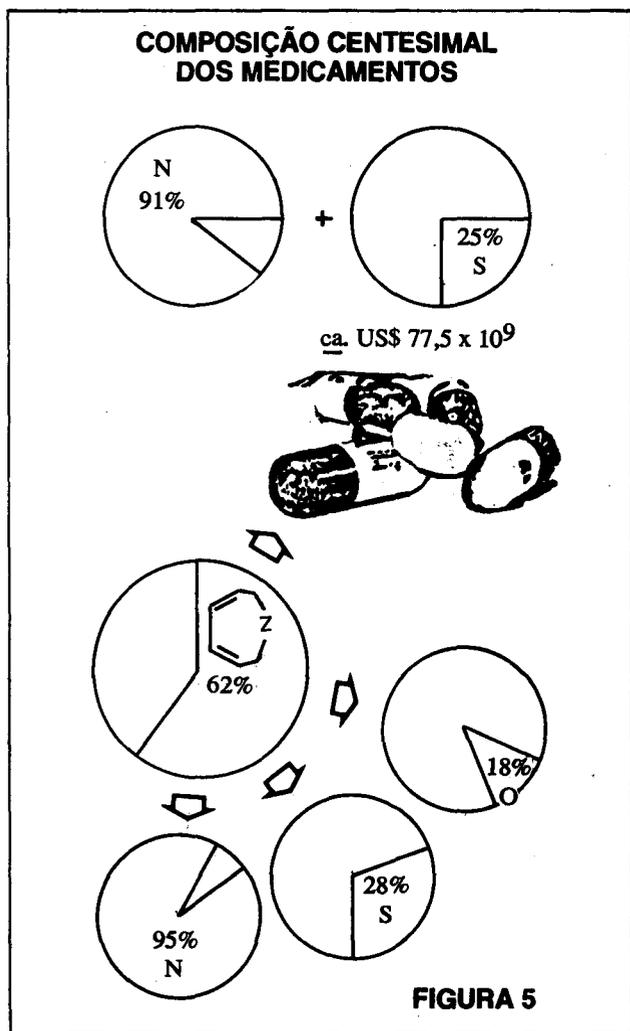
TABELA 3

## PRINCIPAIS GRUPOS QUÍMICOS DOS MEDICAMENTOS

Piperidinas	79	Benzotiazinadióxidos	15
Piridinas	64	Imidazolininas	15
Piperazinas	58	Pirazóis	13
Pyrimidinas	55	1,3 - Tiazolininas	12
Fenotiazinas	40	Imidazóis	11
Tiofenas	30	Isoquinolininas	11
Penicilinas	29	Indóis	10
Pirrolidinas	26	Isoxazóis	10
Purinas	24	1,3 - Oxazóis	10
Furanas	20	Benzimidazóis	9
Benzodiazepinas	18	Hidantóinas	9
Quinolinas	18	5H - Dibenzoazepinas	8
Morfolininas	18	1, 3, 4 - Tiadiazóis	7
Cefalosporinas	15		

<sup>a</sup> Em 1000 medicamentos selecionados ao acaso, o número indica em quantos fármacos ocorrem o anel indicado.

Fonte: "Pharmaceutical Chemistry: Drug Synthesis", vol. 1, H.J. Roth & A. Kleemann, com a colaboração de T. Beisswenger, tradução de M.D. Cooke, Ellis Horwood Ltd., Chichester Inglaterra, 1988.



sionais, farmacêuticos ou químicos, indica que como disciplina ela está ausente, sendo ministrada, em alguns cursos, no âmbito da Química Orgânica, como disciplina eletiva. Por outro lado, em muitos dos Cursos de Pós-Graduação, esta disciplina é oferecida como optativa, o que minimiza, mas não chega a ser capaz de atender às necessidades de conhecimentos que o profissional do setor farmacêutico, se efetuasse a Síntese de Fármacos, teria. Como o contingente de pós-graduados contratados pela indústria do medicamento é muito baixo entre nós, fica outra vez determinada a ausência de demanda qualificada pelo setor produtivo do medicamento no País, em razão da ausência da atividade de síntese.

#### IMPORTÂNCIA DA QUALIFICAÇÃO PROFISSIONAL NA SÍNTESE DE FÁRMACOS

Como vimos, a descoberta de um medicamento sintético é um processo suficientemente caro, que envolve inúmeros fatores de risco, fatalmente contabilizados no custo final de sua produção. Em função dos elevados custos de cada nova descoberta, a Indústria Farmacêutica necessita maximizar o retorno dos investimentos em atividades de pesquisa. Uma estratégia possível seria assegurar, "a priori", a possibilidade de efetuar uma nova descoberta importante em termos terapêuticos, no menor prazo possível<sup>27</sup>. Para viabilizar esta estratégia, essencial para sua sobrevivência em razão da grande competitividade que caracteriza o setor, torna-se fundamental dispor de pessoal altamente qualificado e instrumental eficiente, preciso e, não raramente, sofisticado. Estas condições são aquelas consideradas mínimas necessárias ao desenvolvimento de pesquisas criativas, solidamente apoiadas em conceitos científicos comprovados – portanto confiáveis – num ritmo adequado à competitividade que o setor exige, e capazes de assegurar originalidade. Esta condição torna-se fundamental numa etapa posterior do processo, quando da proteção da invenção, con-

sequentemente responsável pela rentabilidade do produto e, portanto pelo retorno do investimento feito.

Todas as estratégias disponíveis para o planejamento racional de medicamentos<sup>28, 29</sup> estão condicionadas, fundamentalmente, à disponibilidade de pessoal qualificado, e às condições de trabalho oferecidas, compatíveis com suas potencialidades. Nesta atividade de pesquisa a interdisciplinaridade é um fator definitivamente vital. Estas características apontam para um profissional altamente qualificado, de elevado nível de treinamento científico, somente adquirido através da pós-graduação.

Além do aspecto qualitativo dos recursos humanos, a parte quantitativa também é essencial, pois precisa haver distribuição adequada entre as diferentes disciplinas interligadas, de maneira a imprimir a dinâmica necessária ao ritmo das atividades de pesquisa e desenvolvimento do setor farmacêutico.

Estes argumentos podem ser testados, quanto à sua pertinência, pela análise da distribuição da força de trabalho envolvida na indústria farmacêutica dos E.U.A., onde as atividades de pesquisa em Medicamentos observam um estágio avançado, visto o índice de descobertas feitas, nesta área, naquele país<sup>10g</sup>.

O setor farmacêutico americano emprega cerca de 4,32% do total de cientistas ativos nos Estados Unidos, entre todas as áreas do conhecimento. Em termos numéricos isto representa 31.200 pesquisadores, de um total de 725.800, daqueles ativos apenas nos setores industriais químicos e afins<sup>30</sup>.

A análise da distribuição do pessoal empregado na indústria farmacêutica americana confirma a pertinência da argumentação supra, pois apenas 22% do total de sua força de trabalho atua em atividades técnico/administrativas, enquanto que 74% constituem seu corpo científico. Neste corpo científico 46% do pessoal empregado é apenas graduado, enquanto que 54% possuem curso de pós-graduação, sendo 28% com o título de mestre e 26% com o de doutor.

A importância da qualificação dos recursos humanos empregados pela indústria farmacêutica internacional pode ser constatada pela política salarial que a mesma adota. A indústria farmacêutica ocupa nos E.U.A., em termos salariais, o segundo lugar entre os melhores níveis salariais-médios do setor industrial químico e afins, perdendo apenas para o setor petroquímico, assim mesmo com apenas 0,2% de diferença. Entretanto, neste setor, opostamente ao que se verifica no setor farmacêutico, está empregado um reduzido número de doutores, correspondendo a apenas 5% do total de sua força de trabalho.

Através desta política salarial, a Indústria Farmacêutica americana é capaz de atrair os melhores pesquisadores disponíveis no mercado de trabalho, compensando a pressão que caracteriza a atividade de pesquisa em medicamentos numa empresa multinacional.

Entre o pessoal ativo nos diferentes setores de pesquisa da indústria farmacêutica internacional, não raramente encontram-se cientistas laureados com o Prêmio Nobel. Os trabalhos de pesquisa dirigidos por estes cientistas, no âmbito dos laboratórios industriais, é de tal nível que resultaram na obtenção da premiação máxima em Ciência e atestam, definitivamente, a importância da qualidade do trabalho de pesquisa efetuado na indústria internacional de medicamentos<sup>32</sup>.

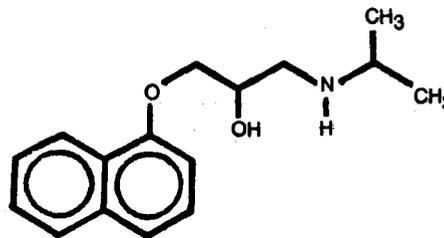
A história da quimioterapia tem importante capítulo na descoberta das sulfonamidas, desenvolvidas na Farbenindustrie, Alemanha, por Gerhard Dogmak, premiado em 1939<sup>33</sup>. Devido à conturbada situação mundial naquela época, espe-

cialmente na Alemanha, sob domínio nazista, Dogmak não pôde receber sua premiação, obrigado que foi, pela Gestapo, a recusá-la.

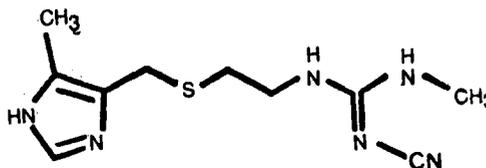
A história das prostaglandinas,<sup>34, 35</sup> ainda não concluída, foi parcialmente escrita por diversos grupos de pesquisa, destacando-se aqueles do Instituto Karolinska, Estocolmo, e dos laboratórios Wellcome na Inglaterra.

Nestes grupos de pesquisa trabalhavam, respectivamente, S. Bergström, B. Samuelsson, e J.R. Vane, laureados em 1982, pela enorme contribuição que deram ao conhecimento do papel fisiológico desta família de autacóides<sup>36-38</sup>.

Mais recentemente, James Black foi premiado com o Nobel de Medicina em 1987<sup>39</sup>, por seus trabalhos realizados nos laboratórios da ICI Pharmaceuticals, Inglaterra, quando em 1960, obteve os primeiros derivados sintéticos com ação seletiva sobre receptores, o que mais tarde resultou na descoberta do propranolol (13)<sup>40</sup>. O trabalho posterior de Sir Black, desta feita conduzido em outro laboratório industrial, culminaram com a descoberta da cimetidina (14), um composto sintético com ação anti-úlceras, planejado e desenvolvido por Robin Ganellin<sup>41</sup>, com base nos conceitos de antagonistas seletivos de uma família de receptores da histamina, importante mediador no processo fisiológico de controle da secreção gástrica.



13



14

Quando comparamos a composição quali- e quantitativa da força de trabalho empregada nas indústrias farmacêuticas multinacionais, em suas sedes de laboratórios de pesquisa, com aquela das indústrias farmacêuticas que operam no Brasil, observamos uma situação tremendamente distinta. Dados da ABIFARMA<sup>12</sup> sobre a composição da força de trabalho na indústria farmacêutica no Brasil revelam que o maior contingente de empregados está envolvido com o setor de vendas, não havendo indicações estatísticas da existência de pessoal pós-graduado. Este fato não nos pode surpreender, pois não pode haver relação nenhuma de comparação com a realidade da força de trabalho de outros centros mais desenvolvidos, visto que não temos ainda no País nenhum centro formador de doutores especialistas na Ciência do Medicamento.

Esta realidade esconde uma outra faceta perversa da situação do Medicamento no Brasil. Não realizando pesquisas no Brasil, mas respondendo por 80% do faturamento do setor, as indústrias farmacêuticas multinacionais não caracterizam uma demanda qualificada de profissionais pós-graduados, como ocorre nos laboratórios de pesquisa farmacêutica no exte-

rior, exigindo aqui, apenas o nível de graduação, onde o treinamento científico do profissional formado é deficiente. Esta situação manietou as Ciências Farmacêuticas do Medicamento no Brasil, como pode ser constatado ao medir-se o número de cursos de pós-graduação no País na área do Medicamento. De fato, na área das Ciências Farmacêuticas, sem distinção feita ao Medicamento, existem apenas 8 cursos ativos, em nível de mestrado, segundo dados disponíveis da CAPES<sup>42</sup>. Muito recentemente foi iniciado, em 1989, um programa de doutoramento, o primeiro e único do País, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

O descompromisso do setor produtivo de Medicamentos, controlado pelas indústrias multinacionais, pela atividade de pesquisa é responsável direto pela atrofia que as Ciências Farmacêuticas apresentam no Brasil, especialmente a área do Medicamento, e conseqüentemente a Síntese de Fármacos. Este atraso monumental fica mais incompreensível ainda quando se compara com áreas conexas, como por exemplo com a Química Orgânica, área em que o país possui inúmeros cursos de pós-graduação "strictu-senso", titulando dezenas de doutores e mestres, de nível comparável ao daqueles formados por universidades estrangeiras de renome. Entretanto, nas Ciências Farmacêuticas do Medicamento, o primeiro contingente de doutores será titulado após 1990!

## CONCLUSÕES

Sendo a disponibilidade de recursos humanos qualificados capaz de determinar o local - país, estado, etc. - de escolha para a instalação de um laboratório farmacêutico, pelo que representa em termos de condições essenciais para a integração científica dos profissionais da indústria com aqueles da Universidade, por exemplo, e considerando-se o atual estágio de insipiência que a Ciência do Medicamento, especialmente a Síntese de Fármacos, observam entre nós, tanto em termos acadêmico-científicos e, principalmente, tecnológicos, não podemos ser levemente otimistas, e acreditarmos que através de determinações teóricas superiores, seremos capazes de superar o estágio de total dependência atual, implantando-se laboratórios de produção e pesquisa de medicamentos através da iniciativa privada, dispondo apenas dos recursos humanos que possuímos, e que são completamente insuficientes.

A análise de nossa realidade indica que instalou-se um círculo vicioso perverso que precisa ser rompido restabelecendo (ou estabelecendo, afinal!) um importante elo da complexa situação do Medicamento no Brasil. Sem recursos humanos capacitados não haverá possibilidade de produzir-se medicamentos sintéticos, mesmo que se tenha acesso às matérias-primas. Sem recursos humanos capacitados, não conseguiremos, através de nenhuma estratégia política imaginável, atrair capital estrangeiro para investimentos em pesquisa e desenvolvimento de fármacos no País<sup>43</sup>. Esta atividade, por exigir elevados investimentos, fica limitada a poucos grupos nacionais. O nível de risco que representa por si só esta atividade, está agravado, entre nós, pela mínima disponibilidade de pessoal qualificado, sendo mesmo incompatível com o nível de investimento necessário.

Esta situação precisa ser urgentemente corrigida, e para tanto são necessárias ações políticas de governo, capazes de viabilizar a implantação da atividade de pesquisa na área do Medicamento no âmbito das Universidades Federais, de maneira a permitir a formação de um quadro de pesquisadores

qualificados, quantitativamente suficiente, capazes de habilitarem, no menor prazo possível, um contingente de recursos humanos mínimo para a área. É surpreendentemente grave constatar que em 1991 não existe um único Curso de Doutorado em Farmácia em nenhuma Universidade Federal. Sem uma política de formação de recursos humanos qualificados, a Síntese de Fármacos jamais será implantada no setor produtivo farmacêutico do País. Outrossim, corrigir a situação atual de total dependência do setor, incompatível e inaceitável para uma nação soberana, passa, obrigatoriamente, por ações interministeriais conjuntas, que tratem, simultaneamente, da capacitação de recursos humanos; da definição de uma política industrial específica para o setor; da avaliação profunda da questão de patentes de produtos e processos farmacêuticos; da definição de normas rigorosas de liberação de medicamentos, similares ou não; da elaboração de uma relação dinâmica de medicamentos essenciais, entre outras.

Somente quando estas medidas forem efetivamente debatidas no âmbito da Sociedade, através dos canais competentes, adequados e representativos, estaremos capacitados a atuar, através do medicamento, no verdadeiro estado de saúde de nossa população, hoje dependente de interesses econômicos volúveis, determinados além de nossas fronteiras.

## AGRADECIMENTOS

O autor agradece aos assessores "ad-hoc" e à Editoria da revista as valiosas sugestões.

## REFERÊNCIAS

1. Este trabalho foi parte de uma conferência proferida pelo autor na 41a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, realizada em Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, em julho de 1990.
2. Alguns aspectos marcantes do desenvolvimento da Síntese Orgânica podem ser avaliados em: Barreiro, E.J.; *Ciência e Cultura*, (1982), 35, 314.
3. Um excelente resumo da performance da Síntese Orgânica consta na parte 3 do livro de Corey E.J. & Cheng X-M.; "The Logic of Chemical Synthesis", Wiley, New York, 1989, p. 359.
4. Este composto é o principal corante utilizado na tintura dos "blue-jeans", veja: Wittcoff, H.A. & Reuben, B.G.; "Industrial Organic Chemical in Perspective. Part 2: Technology, Formulation and Use", Wiley, New York, 1980, p. 451.
5. Gadelha, C.A.G.; "Determinantes Econômicos e Tecnológicos da Produção de Fármacos: O Caso dos Antibióticos", seminário "Biotecnologia e Desenvolvimento Nacional", UNICAMP, 14-15 abril 1986, Campinas, S.P., mimeo.
6. Geovani, G.; Sales Filho, S.L.M.; *Rev. Brasil. de Tecnologia*, (1987), 18, 18.
7. Estima-se que cerca de 50.000 agentes quimioterápicos pertencentes à família dos antibióticos beta-lactâmicos (ref. 8) tenham sido sintetizados na década de 1980 a partir do ácido 6-aminopenicilâmico, obtido por fermentação controlada de cepas selecionadas de *Penicillium sp.*; veja: Roth, H.J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; "Pharmaceutical Industry. vol. 1: Drug Synthesis", Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1988, p. 23.
8. Uma recente revisão sobre as penicilinas semi-sintéticas usadas em terapêutica está descrita em: Korolkovas, A.; "Essentials of Medicinal Chemistry", 2nd. Ed.; Wiley, New York, 1988, p. 759.
9. Korolkovas, A.; *Quim. Nova* (1979), 2, 171.
10. Ref. 7: a) p. 13; b) p. 17; c) p. 20; d) p. 21; e) p. 15; f) p. 153; g) p. 16.
11. Os dados relativos ao mercado brasileiro de medicamentos variam em função da fonte, eg.: a) Rimoli, L.; *Rev. Brasil. de Tecnologia* (1987), 18, 7; b) Revista Veja, 17 de agosto de 1988, "A indústria de Remédios Vai Para a CTI"; c) *Jornal do Brasil*, Caderno I, 3 de junho de 1990, p. 16, "Quem Domina o Setor Farmacêutico".

12. Comparando-se o consumo "per-capita" em medicamentos para 1987 com aquele de outros países, observa-se um desnível revelador: eg.: Japão = US\$ 166; Alemanha = US\$ 136; França = US\$ 127; Bélgica = US\$ 114; Itália = US\$ 109; E.U.A. = US\$ 100; Argentina = US\$ 31; Brasil = US\$ 12; México = US\$ 10. (Fonte: "A Indústria Farmacêutica no Brasil: A Realidade", ABIFARMA, 1987, p. 23.
13. Periscinoto, A.; Folha de São Paulo, 10 de fevereiro de 1985, Caderno 4, p. 37.
14. Stinson, S.C.; "Drug Industry Steps Up Fight Against Heart Disease", Chem. & Eng. News, 03 de outubro de 1988, p. 35.
15. Diversos autores tem indicado que há uma direta correlação entre o aumento da expectativa de vida das populações ocidentais e os avanços que a quimioterapia tem observado. *Inter-alia*: ref. 4, p. 395.
16. Chem. & Eng. News, 18 agosto de 1984, p. 26.
17. Layman, P.L.; "Bayer Builds International Pharmaceutical Research Effort", em Chem. & Eng. News, 10 de julho de 1989, p. 9.
18. Stevenson, R.; "Barry Price - Shaping Gloxo's Research", em Chem. Brit., (1989), 25, 561.
19. Cabe destacar que estes investimentos se fazem nos países-sede da atividade de pesquisa. Considerando-se que 85% do mercado brasileiro é dominado pelas empresas internacionais, realizando pesquisas fora do País, 15% deste mercado estão "financiando" as pesquisas feitas fora; cf. Cunha, B.C.A.; *Problemas Brasileiros*, (1982), 28.
20. Em drogas inibidoras da enzima conversora de angiotensina (ACE) estão projetadas vendas da ordem de cerca de 52% do total dos agentes cardiovasculares a serem vendidos no mercado americano superando o valor dos US\$ 3.640 milhões. Em 1989, estes medicamentos detinham cerca de 39% das vendas de cardiovasculares nos E.U.A., arrecadando US\$ 2.530 milhões (Fonte: Jornal do Brasil, 24 de setembro de 1990, Caderno 1, p. 8).
21. Em 1983 estudamos, com sucesso, no Departamento de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro a rota sintética da furosemida.
22. Um histórico da descoberta do AAS demonstra que esta substância foi o primeiro composto sintetizado para fins terapêuticos em 1989; cf. ref. 8, p.252.
23. Lednicer, D.; Mitschler, L.A.; "Organic Chemistry of Drug Synthesis", vol. 1, Wiley, New York, p. 108.
24. Smith, E.L.; Tegeler, J.J.; *Ann. Rept. Med. Chem.*, (1990), 24, 177.
25. Higgs, G.A.; Vane, J.R.; *Brit. Med. Bull.*, (1983), 39, 265.
26. Diartino, M.J.; Griswold, D.E.; Berkowits, B.A.; Poste, G.; Hanna, N.; *Agents and Actions*, (1989), 20, 113.
27. Williams, M.; Neil, G.L.; *Progress in Drug Research*, (1988), 32, 330.
28. Korolkovas, A.; Ferreira, E.I.; *Quím. Nova*, (1988), 11, 320.
29. Korolkovas, A.; Ferreira, E.I.; *Ciência & Cultura*, (1989), 41, 528.
30. Chem. & Eng. News, 09 de julho de 1990, p. 37.
31. Chem. & Eng. News, 21 de agosto de 1989, p. 21.
32. Chem. Brit., (1982), 18, 847.
33. Snider, W.; "Drug Discovery. The Evolution of Modern Medicines" Wiley, New York, 1986, p. 248.
34. Barreiro, E.J.; *Quím. Nova*, (1979), 2, 109.
35. a) Barreiro, E.J.; *Cadernos de Farmácia*, (1987), 3, 67; b) Barreiro, E.J.; *Cadernos de Farmácia*, (1988), 4, 3.
36. Vane, J.R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1983), 22, 74.
37. Samuelsson, B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1983), 22, 805.
38. Bergstrom, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1983), 22, 858.
39. Dagani, R.; Stinson, S.; *Chem. & Eng. News*, 04 de outubro de 1988, p. 4.
40. Smith, L.H.; *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, (1978), 28, 201.
41. Ganellin, R.; *J. Med. Chem.*, (1981), 24, 913.
42. Informações do Prof. J.U. Alves em correspondência datada de setembro de 1988.
43. Gereffi, G.; "The Pharmaceutical Industry and Dependency in the Third World", Princeton University Press, New Jersey, 1983.