

A FRONTEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL: ENANTIÔMEROS

Marco Aurélio Cremasco

A indústria química é um dos setores mais dinâmicos e vitais de qualquer economia industrializada. Isto é consequência da geração de produtos finais amplamente demandados por consumidores, assim como uma vasta lista de intermediários utilizados por outras indústrias em seus processos produtivos. A capacidade de inovar mais rapidamente do que os demais setores, oferecendo sempre novos produtos e modificando processos, permitiu notável crescimento para este tipo de indústria. Atualmente, o Brasil é a sexta potência mundial no setor químico. Por outro lado, o país vem apresentando um histórico preocupante em sua balança comercial, verificando-se o crescimento explosivo no déficit de US\$ 1,5 bilhão em 1991 para pouco mais de US\$ 28 bilhões em 2012. Urge o investimento na agregação de conhecimento, de tecnologia e de inovação para aumentar a competitividade das empresas nacionais (1). Segundo dados apresentados por Vieira (2), o valor agregado das exportações brasileiras concentraram-se, majoritariamente, em produtos de baixa intensidade tecnológica.

Verifica-se que a produção de fármacos é um fator de desempenho econômico a ser considerado. O caráter das intervenções no funcionamento dos mercados farmacêuticos, principalmente nos países desenvolvidos, objetiva reduzir os gastos com saúde, inclusive com medicamentos, e assegurar o acesso geral da população aos tratamentos de forma racional (3). Todavia, a contribuição da indústria farmacêutica ocorrerá caso se invista na inovação tecnológica de seus produtos e/ou processos por meio de melhoria de processos que conduzam à produção de fármacos de alto valor agregado, como é o caso dos fármacos enantioméricos ou quirais.

Enantiômeros são compostos que apresentam a mesma fórmula molecular, mas que não se sobrepõem, sendo imagem especular do seu par complementar. A diferença entre as moléculas está na maneira como os átomos estão dispostos no espaço e na ordenação nas respectivas moléculas, as quais apresentam as mesmas propriedades físicas e químicas tais como: ponto de fusão, ponto de ebulição e solubilidade, entre outras propriedades. A mistura equimolecular de dois enantiômeros é denominada forma racêmica (ou mistura racêmica). A mistura

racêmica é opticamente inativa, enquanto os pares de enantiômeros apresentam diferenças nas propriedades fisiológicas.

Observa-se que, em certos casos, um dos enantiômeros é o isômero mais ativo. Todavia, o menos ativo, para determinada ação fisiológica, pode acarretar efeitos colaterais, como é o caso da talidomida, comercializada como mistura racêmica entre o final da década de 1950 e início da década de 1960, como sedativo e analgésico. Depois da tragédia causada por esse fármaco, em razão do (-)-(S)-enantiômero apresentar efeitos teratogênicos levando, por falta de conhecimento das diferenças toxicológicas entre os enantiômeros, à má formação de milhares de fetos humanos, novos estudos para fármacos quirais foram desenvolvidos (5).

INDIVIDUALIZAÇÃO DOS ELEMENTOS

A necessidade, portanto, de se obter enantiômeros individualmente separados para testes clínicos tem se tornado de extrema prioridade na pesquisa farmacêutica e no desenvolvimento de novos fármacos (6). Dentro desse contexto, existe uma série de vantagens da comercialização de enantiômeros puros sobre a comercialização da mistura racê-

mica, dentre elas: redução da dose e da carga no metabolismo; restrições menos rígidas na dosagem, ampliação do uso do fármaco; melhor controle da cinética da dosagem; redução da variabilidade da resposta dos pacientes; maior confiança na padronização da dosagem; redução nas interações com outros fármacos de uso comum; aumento da atividade e redução na dosagem; aumento de especificidade e redução de efeitos colaterais.

No que se refere à comercialização de fármacos enantioméricos, nos EUA, por exemplo, a fabricação quirál domina o mercado no setor farmacêutico, passando de um faturamento de mais de US\$ 1 bilhão em 2003 para mais de US\$ 1,6 bilhão em 2008 (4). Os fármacos quirais representam mais da metade dos aprovados em todo o mundo, incluindo muitos daqueles mais vendidos no planeta. Por exemplo, entre as 10 prescrições de produtos farmacêuticos mais vendidos nos EUA em 2009, seis deles são enantiômeros puros, dois são aquirais e dois racematos. Todavia, o valor do fármaco enantiomérico é superior ao da mistura racêmica no qual está presente. O enantiômero (-)-(S)-verapamil, um importante antagonista de íons cálcio e indicado no tratamento de angina, hipertensão arterial, fibrilação ou *flutter* atrial e taquicardia supraventricular paroxística, apresenta o valor em cerca de 520 vezes o valor da mistura racêmica (indicada para as mesmas patologias, contudo menos efetiva), a qual é comercializada a R\$ 366/grama. Nota-se, assim, a importância de desenvolver tecnologias inovativas que busquem, sim, o lucro, mas um lucro responsável, como também o aumento na escala de produção, de modo a aten-

der a sociedade com preços acessíveis e um produto altamente específico e que reduza efeitos colaterais, decorrentes do emprego da mistura racêmica.

Torna-se de extrema importância, para a indústria farmacêutica, a adoção efetiva da inovação de negócios, com o objetivo de alcançar vantagem competitiva; e a inovação em gestão, relacionada ao desenvolvimento de novas estruturas gerenciais. Neste caso, é importante refletir sobre a independência da gerência de P&D em relação à gerência industrial, de modo a propiciar a pesquisa aplicada e responder pelo desenvolvimento experimental que, por sua vez, objetiva a construção de protótipos de produção.

Como se vê, a indústria farmacêutica, tendo como foco o fármaco quirál, envolve o conhecimento interdisciplinar e multidisciplinar, pois no seu desenvolvimento estão presentes diversos profissionais que interagem, podendo-se citar: químicos (na identificação de moléculas quirais e suas propriedades), engenheiros químicos (na ampliação de escala, definição de processos produtivos), médicos (na condução de testes pré-clínicos e clínicos), biólogos (no estudo de atividades biológicas), farmacêuticos (na preparação do fármaco, em forma sólida ou líquida, para o seu emprego), administradores (na avaliação de novas estruturas organizacionais), economistas (na avaliação macroeconômica do impacto da produção desses fármacos), sociólogos (no estudo do impacto social com o emprego de um produto mais efetivo e menos agressivo); profissionais de marketing (no que se refere à mobilização da mídia quanto à diferenciação entre fármacos racêmicos e enantioméricos).

O bem-estar das pessoas deve ser procurado independentemente do que elas possam gerar em termos econômicos. Ser livres de doenças ou do analfabetismo é relevante não só pelo que representa como crescimento ao capital humano e ao crescimento econômico, mas também pela vida das pessoas, da sua dignidade, felicidade e autoestima. Esse olhar também deve ser considerado ao se avaliar critérios de custos e benefícios.

Marco Aurélio Cremasco é professor titular em engenharia química e livre docente da Unicamp. Autor de Fundamentos de transferência de massa (Editora da Unicamp) e Vale a pena estudar engenharia química (Editora Edgard Blucher).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leite, L. F. "Metodologia de seleção, avaliação e priorização de projetos tecnológicos inovadores". Tese de doutorado. Rio de Janeiro: UFRJ, 2008.
2. Vieira, E. *Tempo de criar*. Indústria Brasileira, Sistema Indústria, Confederação Nacional da Indústria, ano 6, nº. 69, p.17, 2006.
3. Gadelha, C. A. G.; Quental, C.; Fialho, B. C. "Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde". *Cad. Saúde Pública*, v. 19, nº.1, p. 47, 2003.
4. Nascimento, A. C. "Resolução enantiomérica do secnidazol". Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Unicamp, 2012. 122 p. Dissertação (mestrado).
5. Caldwell, J. "Stereochemical determinants of the nature and consequences of drugs metabolism". *J. Chromatogr.*, v. 694, p. 39, 1995.
6. Sartor, J. P. "Separação cromatográfica do fármaco rolipram utilizando fase estacionária O,O-bis[4-terc-butilbenzoil]-N,N-dialil-L-tartardiamida". Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Unicamp, 2006. 113 p. Dissertação (mestrado).