

POLÍTICAS PÚBLICAS E O EMPREENDEDORISMO EM QUÍMICA NO BRASIL: O CASO DA MICROBIOLÓGICA

Jaime A. Rabi

Microbiológica Química e Farmacêutica, Rua Dr. Nicanor, 238, 20765-120 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

PUBLIC POLICIES IN BRAZIL AND THE ENTREPRENEURSHIP IN CHEMISTRY: THE CASE OF MICROBIOLOGICA.

Microbiológica is a science-based Brazilian Company with its core competence focused on nucleoside process chemistry. This article describes its origin and contributions as well as comments on public policies which impact the Brazilian industrial development.

Keywords: Microbiológica; antiviral nucleosides; public policies.

INTRODUÇÃO

A Microbiológica (MB) é uma companhia brasileira fundada em 1981 por cinco professores da UFRJ¹. Assim como na universidade, seu processo de criação de futuro está fundamentado no exercício do método científico como ferramenta de aprendizagem, inovação e desenvolvimento contínuo. Este artigo relata alguns dos projetos e contribuições da empresa, acompanhados de reflexões e anotações com o objetivo de situar o leitor no tempo e circunstâncias de cada acontecimento e dos sentimentos gerados no confronto com a realidade do mercado. Porém, antes de entrarmos na trajetória da empresa, é importante lembrar o contexto da época em que a Microbiológica foi fundada.

O desafio que estava imposto era o de buscar formas de resgatar um dos problemas centrais na formação econômica brasileira: a implantação de um modelo de desenvolvimento industrial isolado do meio acadêmico. Os paradigmas da academia, por sua vez, tiveram suas referências de valor nas comunidades científicas do hemisfério norte, mas sem incorporar uma visão do impacto da ciência na evolução de novos produtos e na modernização da sociedade. Existiam, portanto, duas comunidades fragilizadas no seu isolamento: a *universidade*, sem perceber o papel da ciência e da tecnologia no desenvolvimento sócio-econômico do país, e a *indústria*, dependente de processos e produtos do exterior. O custo desse distanciamento foi sentido de maneira dramática depois do segundo choque do petróleo em 1979, quando o Brasil mergulhou em uma crise profunda – a década perdida – que deu início ao questionamento da importância da universidade no desenvolvimento industrial do país, principalmente através da incorporação de conhecimento no processo de agregação de valor nos produtos e serviços. Nessa época, e premido pela falta de divisas para honrar a crescente dívida externa, o governo estimulava a substituição de importações sem perceber ainda a relevância da inovação como fonte da ocupação do mercado com novos produtos. Somavam-se a estes fatores certas fragilidades institucionais e políticas, que resultaram em falhas no processo de planejamento estratégico e na descontinuidade de políticas nas vertentes científica e industrial. O país oscilava entre o protecionismo excessivo do seu mercado interno e a abertura sem restrições, fazendo com que as ações do governo fossem eminentemente provisórias. Todos estes fatores certamente contribuíram para retardar a modernização da indústria brasileira.

A tentativa de contribuir para resgatar essa situação, com iniciativas como a da MB, criou na academia um ambiente profundamente hostil ao envolvimento de professores em assuntos de

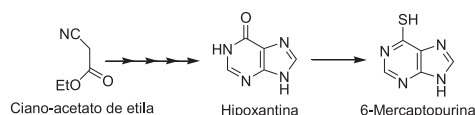
tecnologia. As tensões ocasionadas por este envolvimento foram discutidas anos mais tarde, de forma menos emocional, quando do desenvolvimento do programa PADCT. A lei da inovação tecnológica, recentemente promulgada, veio legitimar e estimular o envolvimento de professores no processo de inovação tecnológica na indústria.

A TRAJETÓRIA DA MICROBIOLÓGICA

Os primeiros passos: mercaptopurina e azatioprina

Em julho de 1983, a Central de Medicamentos (CEME) do Ministério da Saúde emitiu um documento listando os medicamentos considerados essenciais (RENAME). Os princípios ativos necessários à fabricação desses medicamentos foram considerados estratégicos e sua fabricação incentivada no Brasil. A MB vislumbrou uma oportunidade de desenvolvimento neste programa de nacionalização de insumos farmacêuticos e criou uma Divisão Química que seria encarregada de preparar um projeto para ser apresentado à CEME e, se aprovado, desenvolver as tecnologias necessárias. A CEME aprovou a proposta da MB e os primeiros recursos foram liberados em janeiro de 1984².

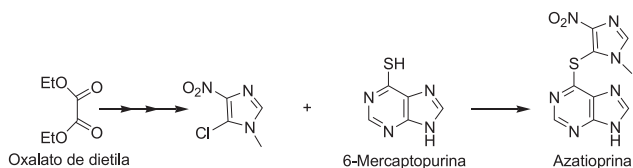
Foram então desenvolvidas, em escala de laboratório, seis tecnologias para a obtenção de azatioprina, mercaptopurina, etosuximida, propiltiouracila, alopurinol e citarabina. Em 1986, a CEME premiou o esforço da MB através de novo apoio destinado à transposição de escala de mercaptopurina e azatioprina. Estes dois fármacos eram importantes para dois grandes programas nacionais: o de câncer e o de transplante de rins. Lotes pioneiros foram produzidos ainda em 1986 e a produção industrial de azatioprina iniciada em 1987. Naquela época, a verticalização dos processos era considerada importante pelo seu efeito multiplicador e pela economia de divisas. Por isso, a MB teve que desenvolver suas sínteses a partir de matérias-primas bastante primárias. Para a fabricação da mercaptopurina foi necessária a síntese da hipoxantina, que por sua vez foi feita a partir do ciano-acetato de etila em várias etapas. A introdução do enxofre foi feita com pentassulfeto de fósforo (Esquema 1). Para a síntese da azatioprina foi necessário, além da mercaptopurina, a obtenção do 5-cloro-1-metil-4-nitroimidazol feito



Esquema 1. Método simplificado de obtenção da 6-Mercaptopurina

*e-mail: jrabi@microbiologica.ind.br

por nitração do 5-cloro-1-metilimidazol. Este foi preparado a partir do oxalato de dietila que foi transformado em N,N-dimetiloxaldiamida, cuja reação com pentacloreto de fósforo e posterior aquecimento produz o imidazol desejado, além de oxiclureto de fósforo e HCl (Esquema 2). À medida que as atividades sintéticas da MB foram se expandindo em qualidade e quantidade foi necessário pensar na expansão das instalações. Enquanto não se dispunha de local apropriado, foram feitas algumas tentativas de transposição de escala na Codetec, em Campinas, onde a própria CEME havia concentrado a maior parte de seu investimento no projeto de nacionalização de farmoquímicos³.

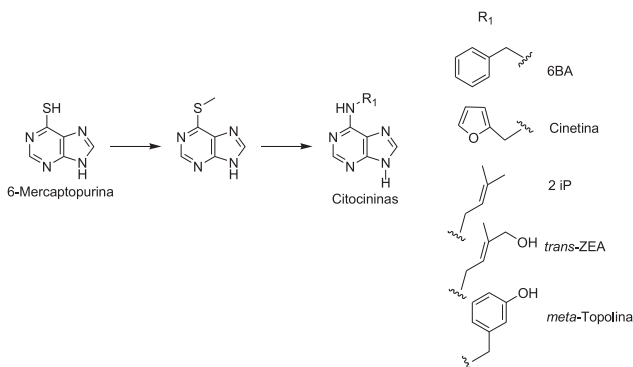


Esquema 2. Método simplificado de obtenção da Azatioprina

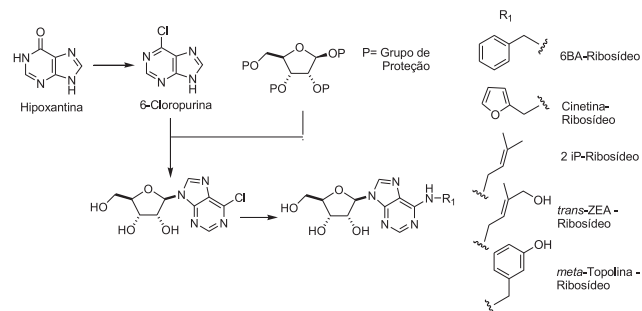
Assim que os produtos fabricados com os princípios ativos da MB alcançaram o mercado, houve uma reação muito forte contra o uso dos mesmos, pois os jornais divulgaram que, caso a azatioprina não funcionasse, a vida das pessoas que haviam recebido transplante de rim estaria em risco. Felizmente, a FURP tomou a frente do desenvolvimento farmacêutico da azatioprina brasileira, usando o princípio ativo da MB, e o lançou oficialmente por ocasião dos 20 anos da sua fundação⁴. O respaldo institucional da CEME e a confiança da FURP, respaldada por extensos controles analíticos e ensaios clínicos, ajudaram a estabelecer uma base de credibilidade da marca Microbiológica.

As citocininas

Naquela mesma época, a biotecnologia vegetal despontou com várias empresas, recém-criadas, dedicadas à cultura de tecidos. Os insumos biológicos eram também de difícil aquisição e somente acessíveis através da importação. Uma dessas empresas, a Biomatrix⁵, por coincidência localizada dentro da MB, incentivou-nos a desenvolver as sínteses das chamadas citocininas⁶. Estas fazem parte de uma família de adeninas naturais (purinas) que controlam a divisão celular em todos os vegetais. A MB desenvolveu as sínteses para as quatro mais usadas na época: 6BA, cinetina, 2iP e *trans*-zeatina. Todas foram feitas a partir da mercaptopurina (como indicado no Esquema 3a)⁶. Hoje em dia, a MB fabrica dez citocininas (Esquemas 3a e 3b) cujo mercado principal é o europeu. É interessante ressaltar que as citocininas têm encontrado outras aplicações na agricultura e, ainda, na dermatologia⁷.



Esquema 3a. Método de obtenção de citocininas produzidas pela MB



Esquema 3b. Método de obtenção de citocininas-ribosídeo produzidas pela MB

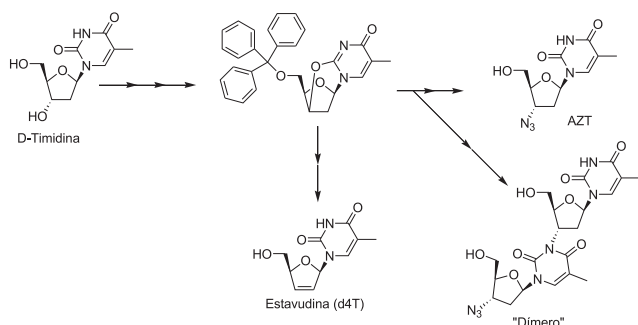
Chegamos ao final da década de 80 com um perfil eminentemente químico e, diante das novas perspectivas que surgiram, ficou evidente que a vocação da empresa havia mudado radicalmente. A MB tinha se transformado em uma empresa de química sintética industrial com sua competência essencial focada em química de nucleosídeos⁸.

Nucleosídeos anti-HIV

No final da década de 80, chegou ao Brasil a epidemia da AIDS que teve um significado muito expressivo para a MB.

Zidovudina (AZT)

O primeiro agente anti-HIV aprovado pelo FDA, em 1987, foi o AZT - um azido nucleosídeo derivado da timidina. Imediatamente, a MB assumiu a responsabilidade de desenvolver um procedimento sintético para a sua fabricação no Brasil. Vale ressaltar que a lei de patentes de produtos farmacêuticos somente entrou em vigor no Brasil em 1997 e que, até o final da década de 80, não havia surgido no país nenhuma situação que ameaçasse a hegemonia dos produtos inovadores das grandes companhias farmacêuticas. Por outro lado, o AZT foi um símbolo de muitas representações, foi o primeiro agente anti-retroviral ativo contra o HIV, o que fez com que a AIDS passasse de uma condição sem esperança a uma doença potencialmente tratável. Era uma nova classe terapêutica para uma nova doença de grande impacto social. Inicialmente, o AZT melhorou a qualidade de vida dos portadores do vírus da AIDS e, paradoxalmente, por causa das mutações virais resistentes que surgiram, voltou a condenar os portadores de AIDS a uma condição sem perspectiva. Foi esta situação que deu grande impulso ao desenvolvimento de novos agentes anti-HIV e antivirais em geral. A MB reconheceu a abertura de uma nova fronteira em química medicinal e criou, com a ajuda do PADCT/SDI (projeto apresentado em 1988, aprovado em 1989 com liberação de parte dos recursos somente em 1991) bases mais estruturadas para o desenvolvimento de processos sintéticos robustos para nucleosídeos em escala laboratorial. Criaram-se, assim, vários procedimentos sintéticos para a obtenção do AZT, sendo um deles a partir da timidina - um nucleosídeo natural, porém de acesso muito difícil na época (Esquema 4). O apoio do PADCT permitiu também formular o embrião do programa de garantia da qualidade na MB. Em 1992, a MB contratou um empréstimo com a FINEP para a compra de equipamentos e transposição de escala⁹ e desenvolveu as formas farmacêuticas do AZT em cápsulas e xarope. Foi o chamado "AZT brasileiro", lançado oficialmente em 1992 pelo então Ministro da Saúde Dr. Adib Jatene - por ocasião da comemoração dos 25 anos de fundação da FINEP¹⁰. Ainda em 1992, a MB ganhou a sua primeira concorrência pública para o fornecimento de 16.600 frascos com cápsulas de AZT (equivalentes a cerca de 100 kg de AZT).



Esquema 4. Processo industrial para a síntese de nucleosídeos antiretrovirais (AZT e d4T) e subproduto observado no aumento de escala (Dímero)

Apesar da MB ser a única produtora nacional reconhecida, foi submetida sistematicamente à concorrência com companhias de grande porte. Após cada concorrência ganha, os obstáculos para assinar contratos e para receber os pagamentos tornavam-se cada vez maiores¹¹. Além dos aspectos políticos, a luta pelo mercado tinha se tornado difícil e a concorrência desleal, nos obrigando a ingressar em litígios judiciais em virtude de práticas desleais de mercado.

O aparente sucesso da MB atraiu a cobiça de outras companhias nacionais que alegaram, sem jamais demonstrar, que tinham condições de fabricar o AZT quando, na realidade, era apenas uma estratégia para entrar no mercado representando produtos importados. Por outro lado, o governo, que sempre falou em tecnologia nacional, jamais fez auditorias para avaliar de forma isenta o conteúdo tecnológico de cada proponente. Essa situação repetiu-se cada vez que a MB desenvolveu um novo produto, cujo cliente único era o governo. A MB, apesar de despreparada para o sistema cartorial e político de distribuição de favores, sobreviveu graças exclusivamente à sua competência na criação de novos procedimentos, à velocidade com que desenvolveu suas novas tecnologias e à qualidade dos seus produtos¹².

O lançamento do AZT integralmente fabricado pela MB teve outras conseqüências. A primeira foi a demonstração de que já havia no país competência em química sintética industrial com um nível de sofisticação bastante elevado. Esta qualificação permitiu ao Brasil, pela primeira vez, aproveitar as vantagens relacionadas ao não reconhecimento de patentes para estabelecer uma base industrial de grande potencial renovador. A reação da indústria, ameaçada, não poderia ter sido mais devastadora, criando um forte "lobby" tanto nos EUA quanto no Brasil que, de tão bem sucedido, antecipou em cerca de 8 anos a promulgação da lei de patentes. A segunda conseqüência foi a redução substancial dos preços dos medicamentos à base de AZT, lançando assim uma das sementes do Programa Brasileiro de AIDS.

Conforme mencionado anteriormente, o tratamento com AZT teve como conseqüência o aparecimento de mutantes virais resistentes. Isso determinou o investimento concentrado em pesquisas para a descoberta de novos nucleosídeos, abrindo outras oportunidades de pesquisa e de mercado para a MB.

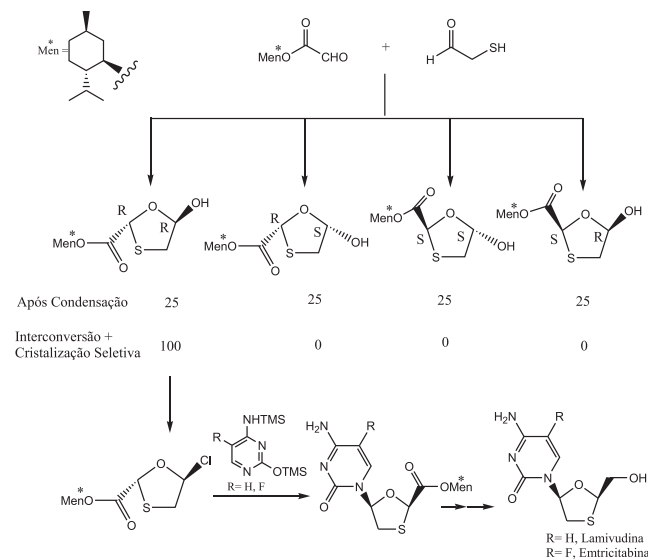
Estavudina (d4T)

O segundo anti-retroviral ativo contra o HIV foi o d4T, que a MB lançou no mercado quase que simultaneamente com a multinacional (1995). O d4T foi sintetizado usando um intermediário comum à síntese do AZT, o que facilitou em muito sua fabricação (Esquema 4).

Lamivudina (3TC)

Dentre as grandes descobertas na área de nucleosídeos antivirais

está a observação de que os *L*-nucleosídeos podem ter uma atividade biológica extraordinária, sendo alguns, como veremos mais adiante, seletivos contra certos vírus. Em 1998, a MB conseguiu realizar a síntese total da lamivudina em escala industrial (Esquema 5) – o primeiro *L*-nucleosídeo aprovado pelo FDA, também ativo contra o HBV.



Esquema 5. Rota sintética para a obtenção da Lamivudina, o primeiro *L*-nucleosídeo aprovado pelo FDA

A MB tinha estabelecido uma competência incontestável em síntese industrial de nucleosídeos, foi a nossa última grande empreitada antes da entrada em vigor da lei de patentes. O Projeto Lamivudina, de grande complexidade sintética, foi um veículo eficaz para reforçar estruturalmente a MB, particularmente na área de P&D. Como em outros projetos, foram introduzidas na síntese várias soluções inéditas que contribuíram significativamente para o controle da quiralidade e a robustez do processo como um todo. Foi um processo de aprendizado inesquecível que marcou o rumo da MB nos anos seguintes. Além dos procedimentos sintéticos e analíticos, a MB desenvolveu também sínteses das chamadas substâncias relacionadas, fundamentais na definição da especificação de princípios ativos. É importante frisar que, apesar do aumento da concorrência com conseqüente diminuição dos preços, a MB manteve um investimento em P&D totalmente desproporcional a seu tamanho e faturamento. A MB apoiou reuniões científicas nacionais e internacionais especializadas, seus pesquisadores freqüentaram congressos e participaram de encontros que marcaram definitivamente o caminho da empresa pela inovação e pela qualidade¹³.

A criação de novas moléculas

A grande competência acumulada pela MB atraiu a atenção de pesquisadores norte-americanos, que convidaram a empresa a participar da incorporação de uma companhia de criação de novos agentes antivirais fundamentados em nucleosídeos. A Pharmasset, em Atlanta, seria responsável pela descoberta de novos nucleosídeos antivirais e a MB, no Rio de Janeiro, seria responsável pela criação de processos sintéticos capazes de produzi-los em grande escala. A MB tinha iniciado, assim, a sua participação na criação e desenvolvimento de novas moléculas¹⁴.

CS-87

Em fins de 1988, a Novirio Pharmaceuticals (hoje Idenix

Pharmaceuticals) licenciou da Pharmasset um novo nucleosídeo, o CS-87 (Figura 1), análogo do AZT e também ativo contra o HIV. A MB fez a síntese em escala para o desenvolvimento clínico e fabricou cápsulas do CS-87, que foram testadas em seres humanos pela Novirio. Infelizmente, foi demonstrado que este nucleosídeo é extensivamente inativado no organismo por um processo de glicosidação, o que levou ao encerramento do projeto.

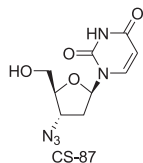


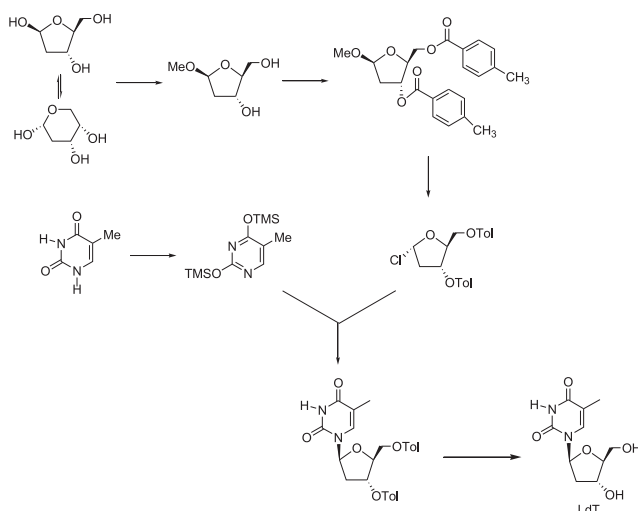
Figura 1. Nucleosídeo análogo do AZT sintetizado pela MB junto com a Novirio Pharmaceuticals

Nucleosídeos anti-HBV

A Idenix, que possuía outros nucleosídeos antivirais em seu portfólio, decidiu confiar à MB a responsabilidade de criar procedimentos sintéticos adequados a estudos toxicológicos e clínicos. Iniciou-se, assim, em maio de 1999, o desenvolvimento de processos de síntese de dois novos *L*-nucleosídeos específicos contra o vírus da hepatite B: a *L*-timidina (*LdT*) e a *L*-deoxicidina (*LdC*). Note-se que a *LdT* é o enantiômero da timidina que usamos na síntese do AZT e da estavudina¹⁵.

Telbivudina (*L*-timidina, *LdT*)

Até dezembro de 1999 ficou resolvida a questão da funcionalização da *L*-2-deoxiribose e de seu acoplamento estereosseletivo com bases sililadas (Esquema 6). A *L*-timidina sintetizada pela MB era idêntica à timidina obtida a partir do DNA, diferindo apenas no sentido de sua rotação ótica. Estava então estabelecido o caminho sintético para a obtenção em grande escala de *L*-nucleosídeos derivados da uracila e seus 5-alkil derivados¹⁵. A *L*-timidina foi aprovada pelo FDA para comercialização em dezembro de 2006 com o nome Tyzeka.



Esquema 6. Rota sintética para a obtenção de *LdT*, ativo contra o vírus da hepatite B

Valtorcitabina (monoval *LdC*)

Em contraste com a *LdT*, que é facilmente absorvida por via oral, a *LdC* não o é. Foi necessário, então, desenvolver a síntese de

pró-drogas e o foco foi a obtenção dos aminoacil derivados. Primeramente foi sintetizada a 3',5'-di-*O*-valinil-*LdC* ou valepicitabina (Figura 2), muito bem absorvida pelo organismo, mas o produto em si era extremamente higroscópico e com uma capacidade inesperada de cristalizar como solvato de solventes de difícil eliminação. Para contornar este problema, foi desenvolvido o 3'-*O*-valinil derivado (valtorcitabina, Esquema 7), atualmente em fase clínica II-III. É interessante mencionar que o acoplamento do açúcar ativado com a citosina sililada apresenta baixa estereosseletividade, fazendo-se necessário sintetizar primeiro a 2-deoxiuridina correspondente, para depois fazer a aminação (Esquema 7).

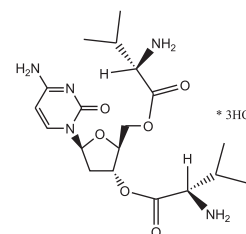
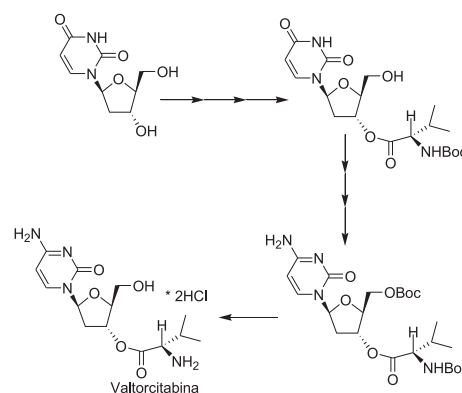


Figura 2. Fórmula estrutural da Valepicitabina



Esquema 7. Método de obtenção da Valtorcitabina (para o tratamento da hepatite B), atualmente em fase clínica II-III

A MB criou processos eficientes e brandos para a obtenção de 2'-deoxinucleosídeos pirimidínicos e para a conversão, em grande escala, de uridinas em citidinas mesmo na presença de grupos estereo-sensíveis¹⁶.

Nucleosídeos anti-HCV

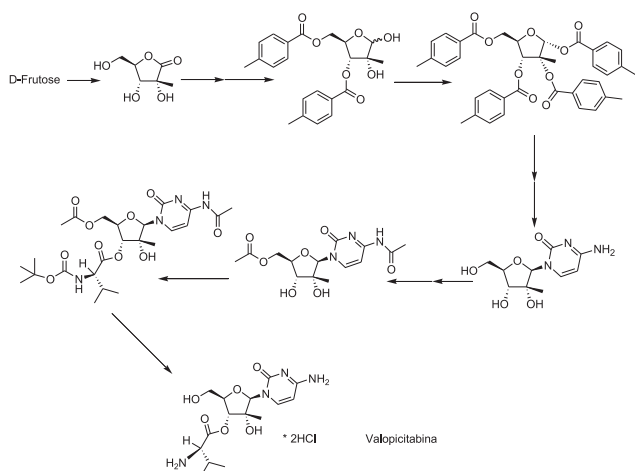
Recentemente, a MB voltou sua atenção para a síntese de 2'-metil-ribonucleosídeos de importância crescente no desenvolvimento de agentes contra o vírus da hepatite C.

Valopicitabina

A MB desenvolveu uma síntese, muito eficiente de valopicitabina¹⁷ a partir de *D*-frutose e criou um novo método de proteção específico e transiente para o 2',3'-cis-glicol (Esquema 8).

Qualificação internacional

Simultaneamente ao esforço de criação de processos para atender ao desafio dos novos nucleosídeos bioativos, a MB se empenhou em requalificar e validar suas tecnologias mais antigas para poder ascender ao mercado internacional altamente regulado e exigente em qualidade e procedimentos. Assim, em 2001, a MB depositou na Agência Europeia de Medicamentos (EMA) seu



Esquema 8. Rota sintética de obtenção da Valopicitabina, a partir da D-Frutose

“European Drug Master File” (EDMF) de talidomida (DMF 653) e obteve, também, o Certificate of Suitability (COS) para azatioprina (RO-CEP 2001-362- Rev 01)¹⁸. Estas certificações, junto com auditorias realizadas por inspetores europeus, têm permitido a exportação destes produtos rotineiramente para a Europa.

DISCUSSÃO

Como foi dito na introdução deste artigo, o isolamento da universidade e da indústria era, e continua sendo, considerado um dos grandes problemas da formação econômica do Brasil. Em uma época de evolução vertiginosa de produtos e processos, a indústria química brasileira dificilmente sobreviveria à sua inserção competitiva no mundo, sem os recursos humanos necessários para a criação do conhecimento e para a inovação. Da mesma forma, o labor científico acadêmico dificilmente alcançaria a compreensão e o amparo da sociedade sem uma indústria forte e eficaz, capaz de oferecer à sociedade os produtos que ela demanda. A aproximação das duas comunidades não era fácil pois, sem uma tradição de pesquisa e desenvolvimento, a indústria brasileira tinha pouca capacidade de diálogo com a academia. Sem capacidade de ambicionar um futuro inovador, e estimulada pelo governo, a indústria se satisfazia com a substituição das importações, criando assim uma barreira adicional para a inovação – fator essencial para chamar a atenção da academia a um desafio real. Na nossa própria experiência, a substituição de importações viabiliza a industrialização, mas não necessariamente estimula a inovação, fonte de diferenciação e criação de futuro. A grande vulnerabilidade da indústria brasileira está na comoditização das suas produções, onde a competição é pelo menor preço sem criação de valor agregado. O processo de substituição de importações ganhou um certo valor na época em que a frequência de inovações era baixa e os produtos tinham vida mais longa. O ritmo de introdução de novas tecnologias ganhou uma tal velocidade que o usufruto da imitação tende a desaparecer, à medida que diferentes empresas conseguem oferecer o mesmo produto. Assim, não adianta imitar o que logo será obsoleto ou terá pouco valor estratégico. Precisamos aprender a inovar como forma de desenvolver novos recursos humanos e dominar novas tecnologias. Sem esta mudança de atitude corremos o risco de perpetuar a nossa condição de espectadores imobilizados em nosso isolamento diante dos problemas do país. Como era dito à época do PADCT, a ciência brasileira não encontrava a forma de se inserir na cultura do país. Em retrospecto, vemos que a MB, enquanto indústria, representou, e representa, a tentativa de in-

tegrar sob um teto único as duas culturas até então isoladas. Nesse território – então desconhecido para nós, como professores universitários, mas legitimado pelos nossos objetivos – teríamos que aprender a ser empresa, descobrindo no mercado e na sociedade as necessidades insatisfeitas para expressar de forma relevante o nosso presumível saber.

Aprendendo a ser empresa

Para ser uma empresa industrial são necessários: infraestrutura, recursos humanos e uma boa dose de empreendedorismo e paciência. Mas, principalmente, é necessário um bom projeto (relevância) atrelado ao mercado.

O desenvolvimento de um projeto promove a evolução da empresa de forma orgânica. É a atividade estruturante que facilita a formação dos recursos humanos. Como é na universidade. Mas há uma grande diferença: na empresa necessitamos integrar de forma sistêmica, completa e multidisciplinar muitas competências, sem as quais não é possível produzir de forma aceitável. São necessários, além de um quadro competente nos afazeres científicos: capacidade de desenvolvimento de processos em escala e de metodologias analíticas confiáveis; engenharia de projetos e manutenção preventiva e corretiva; garantia da qualidade com um bom sistema de controle de qualidade, capacidade de documentação e edição das tecnologias; gerenciamento de materiais com um almoxarifado capaz de responder às demandas produtivas e contábeis; conhecimento de compras para qualificação de fornecedores e atendimento eficiente das necessidades de pesquisa, desenvolvimento e produção; gerenciamento dos procedimentos de segurança e meio ambiente, que inclui a correta destinação dos efluentes industriais e de laboratório; uma administração sensível à complexidade de uma operação verticalizada e capaz de manter a empresa atualizada com as diversas interfaces regulatórias e controladoras do segmento. É essencial também uma liderança capaz de manter a empresa coesa e concentradamente voltada a seu objetivo. Finalmente, é necessário desenvolver inteligência de mercado para encontrar oportunidades comerciais, sem as quais não há fontes de recursos para a manutenção e desenvolvimento da empresa.

O poder modernizador da inovação

Viver um cotidiano dedicado à inovação e qualidade não é tarefa fácil, pois é necessário estabelecer uma cultura de destemor pelo novo, com a consciência do risco que isto representa. Em geral, as pessoas estão educadas para o *status quo*. Por isso, o desenvolvimento tecnológico, quando exercitado sistemicamente, moderniza a forma de ser dos indivíduos, da organização e da sociedade.

O elenco de dificuldades é grande e oneroso. Este é parte do preço que é necessário pagar para contribuir com a modernização da sociedade através do exercício da inovação.

Em todas as discussões sobre desenvolvimento tecnológico, surge o governo como o terceiro pilar necessário, junto com a universidade e a indústria. Além de seu poder regulatório, há também a sua capacidade de estabelecimento de políticas industriais. Cabe, então, comentar algumas ações do governo que impactaram as atividades da MB de forma marcante.

O desenvolvimento da MB e as políticas públicas

A MB envolveu-se em química sintética industrial impulsionada por uma política industrial na área de fármacos. Sem essa

política, que incluía o não reconhecimento de patentes, a MB não teria existido nessa área. Foi muito simples: entramos com o nosso conhecimento e vontade de fazer e o governo entrou com os recursos para financiar o nosso desenvolvimento, com seu poder de compra e sua proteção ao mercado interno. Foi uma oportunidade excepcional que durou muito pouco tempo mas foi o suficiente para nos convencer da relevância da iniciativa da MB e sentir o impacto social e econômico deste envolvimento.

Nosso entendimento do papel da universidade tinha sido definitivamente redefinido em nossas mentes. Mas as políticas públicas são de curto prazo e intermitentes. A proteção ao mercado interno foi sendo relaxada até a ingênua abertura total, no início dos anos 90, quando os grandes programas nacionais passaram a ser os da competitividade e da qualidade, que acatamos na medida de nossos meios. Essa abertura do mercado, associada ao confisco de nossos recursos no início do governo Collor tirou muito de nosso fôlego, mas não mudou a nossa determinação de lutar por aquilo em que acreditávamos. Pelo contrário, os programas de competitividade e qualidade pareciam a ante-sala do reconhecimento de patentes, que somente não aconteceu no início da década de 90 devido ao “impeachment” do presidente Collor. Este episódio, junto com um breve período adicional de simpatia pela produção nacional de fármacos, deu-nos o fôlego suficiente para desenvolver as tecnologias de síntese industrial dos antivirais, onde houve a incorporação de muita inovação nos processos.

Dois novos fatos portadores de futuro ocorreram em 1996: a criação do programa nacional de AIDS, que assegurava a todos os portadores do vírus HIV tratamento com os medicamentos mais adequados disponíveis, e o reconhecimento de patentes farmacêuticas que entraria em vigor em 1997. Paradoxalmente, o reconhecimento de patentes tem sido completamente contraditório com o programa de AIDS, uma vez que os novos medicamentos mais eficazes e de fácil administração foram introduzidos após 1997. O resultado tem sido desastroso para o governo que agora enfrenta o problema do custo dos novos tratamentos que, ano após ano, comprometem uma fatia cada vez maior do orçamento. Curiosamente, o governo tem ameaçado a quebra de patentes e fabricar anti-retrovirais com princípios ativos feitos na Índia, que somente reconheceu patentes em 2005. Ou seja, o governo brasileiro fechou as portas para as empresas nacionais, mas manteve as portas abertas para as companhias asiáticas que, amparadas por seus governos, souberam negociar melhor o reconhecimento da propriedade intelectual. Assim, o programa brasileiro de AIDS e a lei de patentes têm contribuído seletivamente para o fortalecimento das empresas asiáticas e para a criação de postos de trabalho naqueles países, com a conseqüente perda de oportunidades no Brasil. Adicionalmente, o governo entregou o monopólio da fabricação dos anti-retrovirais às empresas públicas¹³.

O mercado brasileiro, que em outro tempo nos deu a razão de existir, havia desaparecido para nós, apesar de toda a retórica oficial da importância da inovação e da apropriação de conhecimentos pelas empresas nacionais. Enquanto havíamos optado pela inovação, pela qualidade e pelo aperfeiçoamento contínuo de nossos procedimentos, nosso principal cliente em potencial – o governo brasileiro, representado em seu poder de compra pelos laboratórios oficiais – fez a opção pelo menor preço sem nenhuma outra consideração. Pela natureza do programa nacional de AIDS, o governo era e é o comprador exclusivo dos anti-retrovirais. Poderia ter usado seu poder de compra para impulsionar o nascimento de um parque extraordinário em química sintética industrial. Poderia ter feito política industrial incentivando a inovação e exigindo qualidade. Porém, a ditadura torpe do menor preço, sem se importar com a qualidade nem com a tecnologia como vetores de moderni-

zação, tem contribuído para manter o país nas suas eternas dependências.

Não pode haver nenhuma outra fonte de recursos mais legítima e alavancadora que a atividade produtiva de uma empresa, pois é a própria atividade que se constitui em veículo natural para seu desenvolvimento.

Negar às empresas brasileiras o mercado interno é tornar ainda mais hostil o ambiente para a inovação tecnológica e mesmo seu desestímulo. Assim, o alavancamento em potencial que o grande mercado público brasileiro poderia oferecer às suas empresas de base tecnológica, na verdade, deixou de existir. Houve, sim, uma transferência de valor das empresas produtoras dos princípios ativos para os laboratórios oficiais que se beneficiaram unilateralmente com os preços decrescentes dos princípios ativos, a valorização do real e a manutenção dos preços de transferência dos medicamentos para o governo federal.

Oferecer recursos para pesquisa é manter o *status quo* das indústrias no seu limbo pré-competitivo. Por outro lado, dar a chance de exercitar as tecnologias aqui desenvolvidas é o único caminho para incorporar na sociedade as atividades melhor remuneradas, normalmente disponíveis nas indústrias de alto conteúdo tecnológico.

Estamos diante do paradoxo de termos que pensar as nossas organizações de base tecnológica como se fossem partes de um pequeno país sem mercado, pois o mercado que premia a inovação e a qualidade reconhecendo seu valor ainda não é o nosso. Também, a universidade brasileira sem a demanda local por conhecimento vê suas descobertas aproveitadas por organizações que recebem gratuitamente, através das publicações, as contribuições ao conhecimento feitas pelos cientistas brasileiros. O país pode acabar perdendo também seus recursos humanos para o mercado externo, que é mais tenaz na busca de pessoal altamente qualificado. Ou seja, vemos o resultado de uma política industrial feita às avessas e, novamente, a academia isolada da indústria.

Temos certeza que, caso o Ministério da Saúde chamasse à concorrência pública para o fornecimento de medicamentos GENÉRICOS contra a AIDS, os laboratórios oficiais perderiam instantaneamente seu mercado. Primeiro porque, até agora, depois de 10 anos de exercício monopólico do mercado, não existe um único genérico de verdade produzido por sequer um laboratório oficial e, segundo, porque sendo dependentes dos princípios ativos, não poderiam competir com os produtores. Assim, o poder de compra do Estado foi até agora perdido para proteger organizações que não inovam, que não produzem com qualidade e que estão contribuindo definitivamente para massacrar e tornar invisíveis os esforços heróicos de inovação no Brasil na área de fármacos. O governo, na sua ingenuidade imediatista, não se deu conta que poderia integrar eticamente a satisfação das suas necessidades e obrigações com um esforço inovador auto-sustentado, ao contrário, toma empréstimos para financiar pesquisa pré-competitiva no país e desperdiça seu poder indutor.

Surpreendentemente, o MCT através da Finep/FNDCT, lançou em agosto de 2006 uma chamada de subvenção econômica às empresas do setor farmacêutico, focadas em antivirais, entre os quais especificamente, uma chamada para a fabricação inovadora de AZT no país. De acordo com a informação oficial, o objetivo deste programa é promover um aumento nas atividades de inovação e incrementar a competitividade das empresas e da economia do país. A MB apresentou um projeto que foi aprovado para essa chamada específica. Qual é o significado do MS ter influenciado de forma tão marcante na escolha de assuntos subvencionáveis dentro da nova lei de inovação tecnológica? A resposta é de domínio público: os dirigentes dos laboratórios oficiais reconhecem agora, pu-

blicamente, que a política de compras tem sido um desastre. Com a eliminação dos melhores produtores ficaram somente proponentes de terceira categoria e de ética questionável. Estes têm fornecido produtos que, sem atender às especificações, tiveram que ser reprocessados ou mesmo descartados. O resultado tem sido atrasos nos fornecimentos e custos, na realidade, maiores que aqueles publicados nas atas das licitações. Ademais, estes procedimentos evidenciam de forma transparente porque não tem sido possível fabricar genéricos. Para isso, seria necessária a qualificação dos fornecedores e seus produtos, a exemplo de como é feito pelo FDA, nos EUA, ou pelo EMEA, na Europa, e como pretende fazer a ANVISA, aqui no país.

CONCLUSÃO

No início deste artigo falamos sobre o isolamento das comunidades acadêmica e empresarial como fator principal que explica a dificuldade para o fortalecimento da área química no Brasil. Agora vemos claramente que há também a fragilidade do próprio governo que, nos últimos 20 anos, abdicou, inexplicavelmente, de seu poder indutor do desenvolvimento, deixando de estabelecer políticas industriais de longo prazo condizentes com as fragilidades já diagnosticadas para o setor químico brasileiro.

O percurso existencial da MB demonstra didaticamente a relação causa-efeito de uma política industrial consistente. Como afirmamos anteriormente, a MB não existiria se não fosse o programa da CEME dos anos 80. Além do saber fazer, saber o que fazer, querer fazer e saber como aprender a fazer, foram necessários também os recursos financeiros para dar partida ao projeto e, principalmente, as compras do governo que nos incentivaram a testar e continuar desenvolvendo as tecnologias. Com esse impulso inicial, a MB se aventurou de forma independente para o desenvolvimento das citocininas e depois dos antivirais em um processo quase auto-sustentado, que nos levou a financiar integralmente o desenvolvimento de uma estrutura produtiva e de recursos humanos consideráveis. Permitiu-nos, também, financiar o desenvolvimento da tecnologia de fabricação da lamivudina, uma boa parte das novas moléculas e a requalificação de nossas tecnologias mais antigas.

Infelizmente, a política de compras governamentais para o programa nacional da AIDS nos demonstrou também de forma igualmente didática, como uma política às avessas pode resultar no desestímulo e mesmo na destruição de estruturas industriais em processo de maturação. Como sabemos, a construção de uma instituição leva muitos anos para se consolidar e, pelo contrário, a destruição pode ser muito mais rápida e os prejuízos incalculáveis.

O déficit do setor químico brasileiro já é de mais de 8 bilhões de dólares/ano e continuará crescendo, pois os novos produtos serão cada vez mais onerosos como resultado da incorporação de mais e mais conhecimento.

As indústrias modernas e pujantes são movidas à ciência e contínuo desenvolvimento. Para isto acontecer no Brasil, será necessário o estabelecimento de núcleos de criação de conhecimento tecnológico na indústria, formada por pesquisadores de alto nível, graduados com excelência nas universidades brasileiras. Mas a indústria nascente necessita de um período de indução, sem descontinuidades, até conseguir seu nicho de auto-sustentação, com a incorporação maciça de recursos humanos de alto nível. Sem esta fonte industrial de absorção dos jovens formados e empreendedores, o Brasil os perderá irreversivelmente, imigrando para integrar outras sociedades mais organizadas e prontas para usufruir de pessoas tão qualificadas. A Universidade será então novamente questionada, de forma injusta, por produzir recursos humanos desnecessários.

Para instalar um círculo virtuoso de ciência e tecnologia no Brasil é imprescindível o arbitramento do governo que, para este fim, deverá levar em consideração que, assim como os seres humanos, as instituições precisam de tempo para amadurecer.

A Microbiológica saiu, pioneiramente, da universidade há 26 anos para mostrar que seu saber era de valor e que poderia dar uma contribuição positiva ao desenvolvimento tecnológico brasileiro. Acreditamos que, tanto do ponto de vista científico, quanto do ponto de vista industrial, temos honrado nossa origem praticando nossa competência essencial com total integridade. A semente da MB germinou até se transformar em uma árvore que tem dado muitos frutos, direcionados principalmente para atender as necessidades do mercado interno brasileiro. Paradoxalmente, é o mercado externo, exigente em qualidade e compromissos recíprocos, junto com alguns clientes nacionais, mais exigentes, que está nos permitindo reerguer uma nova MB, mais amadurecida como empresa, orgulhosa de sua tradição de integridade, de suas contribuições e de sua competência tecnológica. Acreditamos que o exemplo da MB representa um modelo válido para contribuir com o desenvolvimento industrial brasileiro.

Por outro lado, a experiência da Microbiológica demonstra claramente que o poder modernizador da ciência e da tecnologia encontra no mercado forças que se opõem de forma angustiante ao progresso do país. Queremos acreditar que há também a compreensão crescente que o desenvolvimento tecnológico, quando exercitado sistemicamente, moderniza a sociedade de forma orgânica. É o saber modernizador. O exercício “do novo”, transitando as várias instâncias da sociedade, tende a comprometê-la em um processo de re-invenção permanente, que a mantém jovem e com uma perspectiva otimista de futuro.

Temos confiança que estamos aprendendo a reconhecer os nossos erros e que saberemos encontrar formas de resgatar, definitivamente, os problemas que nos aprisionam ao passado, criando um desenvolvimento original que nos diga respeito.

Sabemos que as empresas não existem apenas para si mesmas, mas para promover o bem-estar da sociedade, criando soluções para problemas ainda não resolvidos e buscando o desenvolvimento socioeconômico. Entendemos também que as políticas públicas que incentivam a modernização permanente do país são uma responsabilidade inalienável do governo.

É sob essa luz que deveremos continuar a avançar, de forma incansável, na busca de uma sociedade mais organizada, solidária e empreendedora.

NOTA ADICIONAL

Após a preparação deste artigo, houve dois fatos relevantes que poderão contribuir para resgatar, em parte, a falta de uma política industrial na área farmacêutica. 1. Contratação dos processos de fabricação de princípios ativos pelos laboratórios oficiais nas empresas privadas instaladas no País. 2. Através do Decreto nº 6107, do dia 4 de maio, o governo federal determinou o licenciamento compulsório, para fins de uso público não-comercial, das patentes do efavirenz. Até que se estabeleça a produção nacional, o Governo vai importar o medicamento genérico de laboratórios da Índia pré-qualificados pela OMS. Farmanguinhos e Lafepe, responsáveis pela produção do medicamento acabado, selecionaram três empresas brasileiras que terão a responsabilidade de produzir o princípio ativo no país. A contratação de tais serviços deverá permitir a fiscalização dos processos produtivos, assegurando a qualidade das matérias-primas utilizadas na fabricação dos medicamentos pelos laboratórios oficiais. Presumivelmente, estas intervenções do governo darão às empresas nacionais selecionadas a oportunidade de

se revigorar, estabelecendo uma base mais sólida para o desenvolvimento e a inovação tecnológica.

AGRADECIMENTOS

Aos fundadores da MB que tiveram a ousadia e a coragem de formalizar em uma empresa um espaço de desenvolvimento do conhecimento, quando os valores da academia negavam o envolvimento de professores na indústria. Particularmente, ao Dr. Fernando Steele da Cruz pelo espírito empreendedor, entusiasmo e otimismo.

Aos Profs. Walter Mors e Affonso Seabra, meus mestres brasileiros, pela paciência e tolerância com que ampararam meu envolvimento em assuntos de tecnologia e pela oportunidade que eu e minha família tivemos, e ainda temos, de viver a emocionante aventura que é o Brasil.

Ao Prof. Benjamin Gilbert pela generosa sabedoria com que me encaminhou no interesse pela síntese com produtos naturais abundantes e pela hospitalidade.

Aos professores do NPPN da UFRJ e meus alunos com os quais tive o privilégio de continuar minha formação e que me distinguiram com a responsabilidade de dirigir a instituição.

A todos os colaboradores, para muitos dos quais a Microbiológica foi(é) seu primeiro emprego, pelo entusiasmo e determinação com que se dedicaram e se dedicam ao sonho de construir, no Brasil, uma empresa inovadora.

À Dr^a. Elizabete Cruz pela dedicação e liderança como coordenadora de pesquisas da MB e pelas inúmeras revisões deste manuscrito.

Ao Dr. Robert Ronald, com a minha admiração, respeito e gratidão, por todas suas contribuições ao avanço científico da MB.

À Andrea Schuchmann, coordenadora de garantia de qualidade da MB, por criar, disseminar e manter em contínuo desenvolvimento o sistema de qualidade, dando às tecnologias da MB a necessária adequação para o cumprimento dos marcos regulatórios internacionais.

À FINEP e à CEME pelos financiamentos e estímulos sem os quais a empresa não existiria.

Ao Prof. Antonio Mangrich, Presidente da SBQ, pela honrosa oportunidade de escrever este artigo.

REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Fernando Steele da Cruz, Ilvan Delgado Ricciardi, Milton Uzeda e Wilson León, do Instituto de Microbiologia – o que explica o nome da empresa – e Affonso do Prado Seabra, do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN). Inicialmente, a empresa esteve voltada à fabricação de meios de cultura e reagentes para diagnóstico de doenças tropicais, além de prestação de serviços de consultoria e análises na área de microbiologia de alimentos.
2. Para este fim, Jaime Rabi, do NPPN, foi convidado para tomar a frente deste projeto (“Desenvolvimento de Sínteses de Compostos de Natureza Purínica e Pirimidínica”), como consultor.
3. A reação de cloração havia sido feita na MB em balões de vidro de 20 L, misturando-se os reagentes sólidos sem solvente. À medida que a reação progredia se formava o oxícloreto de fósforo que mantinha a mistura reacional em fase homogênea permitindo sua agitação. O efluente gasoso era diretamente conduzido a uma fonte de água corrente que absorvia eficientemente o HCl, que era posteriormente neutralizado. Tentamos reproduzir este procedimento na Codetec em um reator de aço vitrificado de 100 L. Para aqueles familiarizados com o desenvolvimento será fácil entender que a transposição proposta era algo temerário. Entretanto, a Codetec decidiu ir em frente, talvez achando que um aumento de escala de 5 vezes não oferecia perigo. Logo que a reação teve início, demos-nos conta de que sairia de controle e evacuamos a sala de reatores multipropósito. A seguir, vimos através das janelas a saída descontrolada de gás clorídrico à temperatura de refluxo do oxícloreto de fósforo. Evidentemente, os coletores de gases feitos de pvc não resistiram à

temperatura e se envergaram antes dos gases alcançarem as torres de lavagem. Houve vazamento de ácido clorídrico correspondente a 25 kg de pentacloreto de fósforo que atacou toda a instalação da Codetec. Felizmente, havia cilindros de amônia na área e estes foram abertos para neutralizar o que foi possível. O Prof. Benjamin Gilbert, na época, diretor científico da Codetec, liderou o resgate da situação: vestiu as máscaras de proteção e orientou os trabalhos de emergência. A nuvem de gás clorídrico foi transformada em uma neve de cloreto de amônio. A instalação teve que ser jateada e pintada. Foram várias semanas de paralisação. Evidentemente, tivemos que pensar o processo o que nos levou a conduzir a reação em diclorometano e a gerar o pentacloreto de fósforo *in situ* pela reação do tricloreto de fósforo com cloro dosado para manter a reação sob perfeito controle. Acabamos desenvolvendo esta tecnologia em uma unidade que instalamos no projeto de xistoquímica da UFRJ, do Prof. Cláudio Costa Neto, onde conseguíamos produzir, com segurança, cerca de 5 L do imidazol por dia. Este, por nitração, conduz ao 4-nitro derivado necessário para completar a síntese da azatioprina.

4. A MB colaborou estreitamente com a FURP no desenvolvimento deste projeto providenciando seus métodos analíticos, padrões de referência e metodologias de descontaminação. A FURP, na época dirigida pelo Prof. Francisco Reis, da Unicamp, construiu uma unidade dedicada e mandou fazer ensaios clínicos de eficiência terapêutica, no setor de nefrologia do Hospital das Clínicas de SP, onde ficou confirmada a eficácia terapêutica do medicamento feito integralmente no país. Temos certeza que sem o apoio da CEME e da FURP o nosso projeto teria sucumbido às pressões de toda natureza que tivemos que suportar na época.
5. A Biomatrix foi fundada pelo Prof. Antonio Paes de Carvalho.
6. Eventualmente, coexistiram na MB diversas atividades: síntese e formulação de reguladores de crescimento vegetal, síntese de fármacos, reagentes imunológicos, produção de soro fetal bovino, meios de cultura de tecidos e diagnóstico bacteriológico e assessoria a indústrias farmacêuticas, alimentícias e de cosméticos.
7. Citocininas aumentam o conteúdo de óleos essenciais em gramíneas. A MB manteve um projeto neste sentido com a UFC com a colaboração do Prof. Afrânio Craveiro. Chegamos também a fazer ensaios de preservação de uvas de mesa com bons resultados. Estes foram objeto de uma patente depositada no Chile, mas esta área foi descontinuada. As citocininas são também agentes antisenescentes, evitando a pigmentação da pele e o aparecimento de rugas.
8. Diante desta situação houve uma recomposição acionária permanecendo como sócios Jaime Rabi e Fernando Cruz. Depois de 21 anos como professor do NPPN, inclusive como seu diretor de 1989 até 1993, Jaime Rabi se demitiu da UFRJ para poder atender com total dedicação às crescentes responsabilidades na MB.
9. Durante a fase de transposição de escala recebemos importantes contribuições externas. Por ex., para a utilização em grande escala da azida de sódio, buscamos apoio na experiência da empresa EXPLOR, especialista em explosivos, e dos nossos fornecedores. Houve também um apoio importante da universidade e do IME na forma de recursos humanos e metodologias analíticas não disponíveis na MB. A resolução do problema do “dímero” (Esquema 4) é emblemática desta colaboração. Tínhamos conseguido fazer a azidação em grande escala, mas não conseguíamos cristalizar o AZT. Sabíamos também que tínhamos dificuldades no nosso método de análise por HPLC. Aparecia de forma errática um componente bastante retardado que, inicialmente, atribuímos a um artefato do método. A persistência deste componente desconhecido nos fez aceitar que, na verdade, era uma substância relacionada ao processo sintético. Por aquela época, Elizabete Cruz, que obteve seu mestrado no IME sob a orientação do Prof. Figueroa, trabalhou na MB desenvolvendo a primeira síntese do AZT em 1990 (antes de sair para seu doutoramento no Canadá), estava de volta ao Rio sem muitas alternativas acadêmicas e aceitou voltar a integrar a MB engajando-se no processo de síntese do AZT. Ela havia conhecido o Prof. Robert Ronald, da WSU, em um simpósio da ACS e este, que já havia trabalhado na USP anteriormente, decidiu visitar sua futura esposa no período de férias da WSU. O interesse do Rob pela Bete era tanto que decidiu trabalhar na elucidação da natureza do “dímero”. Ele e a Bete foram para o laboratório do Prof. Figueroa com uma amostra representativa de uma “goma” de mais de 100 kg da qual não conseguíamos cristalizar o AZT com facilidade. O Rob fez uma cromatografia em coluna da qual separou com perfeição dois componentes: o principal, AZT – cristalino e incolor, em ca 80% – e o “dímero”, dos quais tiramos espectros de RMN de prótons e carbono e voltaram para a MB. Enquanto nossos analistas verificavam se o pico retardado no HPLC era efetivamente o dímero isolado por eles (o que foi confirmado), nós três nos debruçamos a interpretar os espectros. Rapidamente nos damos conta que este componente indesejado era formado a partir do ataque do N-3 ânion do AZT a uma segunda molécula de ciclonucleosídeo resultando, assim, na formação de um produto

- de PM *ca* do dobro do esperado para o AZT, o que explicava as suas características cromatográficas. Isto poderia explicar também a formação de uma lama oleosa e preta que sempre acompanhava nossas preparações. Conhecida a possível razão de nossos problemas, idealizamos um novo protocolo experimental onde o ânion formado ia sendo neutralizado à medida que se formava. Logo depois descobrimos que o “dímero” era instável em meio alcalino produzindo um mol de d4T e um mol de AZT. Desta forma, eliminamos também os traços de dímero formado, o que pavimentou o caminho para a obtenção do AZT com maior facilidade e em maior rendimento. Este episódio marcou o início de uma relação profissional e de amizade que dura até agora e que ficou formalizada com a WSU através do estabelecimento do “Microbiologica Research Fund”, que financia nosso laboratório-satélite no Departamento de Química da WSU. Tem sido um prazer e um privilégio contar com a competência e dedicação do Rob e da Bete durante todos estes anos.
10. Para a distribuição destes produtos com a necessária privacidade que os primeiros pacientes exigiam, a MB abriu uma sala comercial na Zona Sul do Rio de onde fizemos a distribuição comercial e humanitária de nossos produtos. Esta atividade teve que ser descontinuada quando do lançamento, em 1996, do programa nacional de AIDS. Sem um tratamento adequado, os portadores do vírus da AIDS sofrem das chamadas doenças oportunistas que na época eram a causa principal de óbito. Uma dessas doenças é a pneumonia por *Pneumocystis carinii* que é sensível à pentamidina. A MB desenvolveu, então, a pentamidina e sua formulação estéril para uso em nebulizações. Infelizmente, o governo não nos concedeu o registro necessário à venda, apesar do produto ter sido analisado e aprovado pelo INCQS. A MB contava com as vendas de pentamidina para financiar o desenvolvimento do AZT. Era o início do governo Collor, onde tudo foi muito difícil para a empresa.
 11. O atraso nos pagamentos, a inflação sem controle e a desvalorização cambial nos colocaram frente a uma das realidades mais duras de nosso mercado. Enquanto o governo indexava nossas dívidas, impostos e as outras obrigações com fatores de reajustes, às vezes diários, os pagamentos feitos eram sempre efetuados com longos atrasos, quebrando assim, unilateralmente, o equilíbrio dos contratos. À medida que nossas vendas tornaram-se mais expressivas, estes atrasos passaram a colocar a MB em situações de risco iminente de falência. Esta situação nos levou, por ex., a quitar antecipadamente uma dívida, indexada em dólar norte-americano, que havíamos contraído com a FINEP. Em contraste ao atraso nos recebimentos de produções que a MB havia financiado para atender ao governo, estavam as exigências do próprio governo para que honrássemos nossos compromissos. Isto em muito contribuiu para diminuir a nossa capacidade de pesquisa e desenvolvimento e a expansão de nossa estrutura produtiva e de recursos humanos, justamente no período em que as circunstâncias do mercado mais propiciavam a expansão das nossas atividades.
 12. À medida que as nossas atividades sintéticas aumentaram em quantidade e complexidade, tivemos que desenvolver novas unidades produtivas para realizar as etapas iniciais de síntese, normalmente de grandes volumes e com reagentes mais agressivos. Isto determinou a nossa saída do Pólo de Xistoquímica da UFRJ e o início do desenvolvimento de novas unidades dentro do parque industrial da empresa Alfa Rio. Construímos três unidades onde conseguimos realizar simultaneamente várias etapas de síntese de um determinado produto dando, assim, simultaneidade/velocidade ao processo. Chegamos a instalar mais de dez reatores e as utilidades necessárias para um volume total de reator de cerca de 25.000 L. Isto nos permitiu preparar lotes de intermediários de aproximadamente 200 kg, o que dá uma idéia da grande capacidade produtiva que a MB desenvolveu na área de nucleosídeos. Para o aumento de escala de suas produções a MB contou com a colaboração de Lélío Maçaira, que foi admitido como sócio e diretor industrial em 1992.
 13. A nossa vocação natural pela inovação e pela qualidade como forma de criação de futuro somada ao nosso aparente sucesso comercial, expressão do valor da nossa tecnologia, dominava o nosso cotidiano e nos tornou excessivamente otimistas. Mas, a nossa inexperiência na chamada “inteligência de mercado” nos impediu de enxergar a tempo as grandes mudanças que se avizinhavam e que já estavam se delineando no mercado. De fato, a entrada em vigor do programa nacional de AIDS junto com a concessão monopólica das formulações farmacêuticas de anti-retrovirais aos Laboratórios Oficiais, extinguiu o mercado dos nossos produtos formulados. Estes, que tanto contribuíram para a criação da imagem da MB, haviam permitido também uma maior agregação de valor e a competição com companhias farmacêuticas locais que não dispunham, como nós, de fontes seguras dos princípios ativos. À medida que as empresas farmacêuticas públicas passaram a comprar os princípios ativos através de concorrências nacionais e internacionais, outros atores, emergentes e desconhecidos para nós, entraram em cena. Primeiro foram os coreanos, depois os indianos e, por último, os chineses. Muitas companhias coreanas faliram na tentativa de competir pelo emergente mercado brasileiro. Assim que as concorrências se transformaram em leilões reversos, o preço passou a dominar o processo de compras e os produtos oferecidos perderam mais e mais qualidade fazendo com que, eventualmente, somente os produtores chineses dominassem completamente o mercado. Esta situação, ligada a práticas desleais de mercado e o desprezo evidente das autoridades oficiais pela tecnologia e qualidade de nossos produtos, obrigou-nos a suspender a produção de antivirais em larga escala. Decidimos concentrar na inovação e na qualificação de nossos produtos. Paralisamos a nossa planta de grande porte em Jacarepaguá e tivemos que desligar dezenas de funcionários treinados. Ao contrário da universidade, onde os salários são garantidos e é possível sobreviver sem recursos, uma indústria que não fatura desaparece rapidamente. Foram anos de esforços no aprendizado da produção em grande escala, na construção de uma grande estrutura produtiva, na estruturação de uma equipe especializada, no estabelecimento de rotinas administrativas e de logística, na qualificação de fornecedores etc. Infelizmente, as autoridades da época não foram receptivas às nossas propostas de produzir coquetéis inovadores para o tratamento da AIDS, de exigir pré-qualificação dos proponentes, considerar a desigualdade de impostos ou de obrigações laboriais etc. Tudo foi inútil. Tivemos que reorganizar nossa empresa e assumir os pesados custos decorrentes da desastrosa política governamental da época, inclusive do ponto de vista societário, pois Fernando Cruz se desligou em 2000 e Lélío Maçaira em 2005.
 14. A MB desenvolveu para a Pharmasset processos para a síntese de 5-F-d4C, 5-F-lamivudina, isômeros *D* e *L* (emtricitabina) e a mistura racêmica conhecida como “racivir”, além de contribuir com a síntese de diversos intermediários de açúcares ativados necessários à obtenção das novas moléculas.
 15. Evidentemente aplicável à síntese da *D*-timidina necessária para a obtenção do AZT e estavudina. O primeiro quilo de *Ld*T foi feito nos USA, em março de 2000, em condições estritamente GMP, usando-se os intermediários produzidos no Rio de Janeiro e com a supervisão e tecnologia da MB. Os dados obtidos dessa preparação e toda a documentação de desenvolvimento analítico e sintético da MB serviram de base para a preparação do CMC (“chemical manufacture control”), que é parte do INDA (“investigational new drug application”), apresentado pela Idenix ao FDA para obter a autorização de ensaios clínicos iniciais em seres humanos. Até o final de 2002 a MB fabricou, no Rio de Janeiro, mais de 400 kg de *L*-timidina usados nos ensaios de toxicologia crônica em humanos. Fabricou também todo o açúcar ativado necessário à síntese da *Ld*T em condições GMP (exportado para a Irlanda e para os EUA) para as fases clínicas I e II. Em 2003, a Novartis comprou *ca* 60% da Idenix e a MB deu licença de seu método de fabricação de *L*-nucleosídeos.
 16. Jaime A. Rabi; Methods of manufacture of 2'-deoxy-beta-*L*-nucleosides. Class: 536001110 (USPTO), C07H001/00 (Intl Clas) #20040266996, 30/12/04. Pendente.
 17. Este 2'-metil-ribonucleosídeo está sendo desenvolvido pela Idenix, fase II, contra o vírus da hepatitis C.
 18. Rev. 01 refere-se à aceitação, pelo EMEA, de nosso método cromatográfico por HPLC para a quantificação de substâncias relacionadas.