

## Artigo

## Reflexões Sobre o Perfil de um Profissional da Química que Deseja Atuar no Desenvolvimento de um Ingrediente Farmaceuticamente Ativo

Machado, A. H. L.\*

Rev. Virtual Quim., 2011, 3 (6), 484-495. Data de publicação na Web: 5 de janeiro de 2012

<http://www.uff.br/rvq>

### Thinking About the Professional Profile of a Chemist to Works in the Development of an Active Pharmaceutical Ingredient

**Abstract:** Government and private efforts have driven the development of the National Active Pharmaceutical Ingredients (API) Industry, important activity in changing our status as supplier of raw materials for supplier of technology and high added value products. This scenario enhances the ability of the market to absorb graduate chemists to work in the development of industrial API processes able to meet market and regulatory requirements with quality, safety, robustness, competitive costs and the lowest environmental impact. This article presents reflections on the steps involved during the development of an industrial process to prepare an API and the required skills for this challenge. Thus, we seek to suggest to readers important disciplines which they should contact throughout their graduate and postgraduate studies to meet the requirements that this professional activity demands.

**Keywords:** Graduate Studies; Active Pharmaceutical Ingredients; API Industry.

### Resumo

Iniciativas governamentais e privadas têm impulsionado o desenvolvimento do Setor Farmoquímico Nacional, atividade importante na mudança de nossa condição de fornecedor de matérias-primas para exportador de tecnologia e produtos de elevado valor agregado. Este cenário potencializa o mercado a absorver profissionais químicos com pós-graduação para atuar no desenvolvimento de processos industriais competentes em atender as exigências regulatórias com qualidade, segurança, robustez, custo competitivo e com o menor impacto ambiental. Este artigo traz reflexões sobre as etapas envolvidas no desenvolvimento de um processo industrial para a preparação de um Ingrediente Farmaceuticamente Ativo (IFA) e as competências necessárias para este desafio. Com isso, busca-se apresentar aos leitores aspectos importantes das áreas da Química e Planejamento de Projetos que este profissional deve entrar em contato ao longo de sua formação nos cursos de graduação e pós-graduação de forma a atender as necessidades que esta atividade profissional demanda.

**Palavras-chave:** Pós-Graduação; Ingrediente Farmaceuticamente Ativo, Indústria Farmoquímica.



\* Universidade de Brasília, Grupo de Tecnologia em Síntese Orgânica do Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, Instituto de Química, Campus Universitário Darcy Ribeiro, 4478, CEP 70904-970, Asa Norte, Brasília-DF, Brasil.

✉ [nagelo@unb.br](mailto:nagelo@unb.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20110052](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110052)

## Reflexões Sobre o Perfil de um Profissional da Química que Deseja Atuar no Desenvolvimento de um Ingrediente Farmaceuticamente Ativo

Angelo H. L. Machado \*

Universidade de Brasília, Grupo de Tecnologia em Síntese Orgânica do Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, Instituto de Química, Campus Universitário Darcy Ribeiro, 4478, CEP 70904-970, Asa Norte, Brasília-DF, Brasil.

\* [nagelo@unb.br](mailto:nagelo@unb.br)

*Recebido em 27 de dezembro de 2011. Aceito para publicação em 5 de janeiro de 2012*

1. Introdução
2. Visão geral das etapas de uma Ampliação de Escala de um Novo IFA
3. Visão geral das etapas de uma Ampliação de Escala de um IFA Genérico
4. Conclusão

### 1. Introdução

---

O Ano de 2011 foi escolhido pela Organização das Nações Unidas (ONU) e a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) como o Ano Internacional da Química.<sup>1</sup> Esta iniciativa tem por objetivo lembrar os desenvolvimentos que esta ciência conquistou ao longo de sua existência e os benefícios que tais descobertas trouxeram para a humanidade. Desta forma, busca-se reverter o senso comum que a sociedade tem sobre a Química, de agente único responsável pela geração indiscriminada de resíduos danosos ao meio ambiente. Para tal, além de lançar luz aos desenvolvimentos já conquistados pela Química, também se faz urgente incluir na formação dos profissionais que atuam nesta área a necessidade de realizar novos desenvolvimentos de uma maneira ambientalmente sustentável e responsável.

O atual cenário político nacional aponta mais uma vez para um desejo público de fortalecimento industrial, com especial atenção para os seguimentos de química fina e farmoquímica.

A Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) do Ministério da Ciência e Tecnologia publicou em março

de 2006 a chamada pública para subvenção econômica com o objetivo de capacitar as empresas nacionais para a descoberta de novas drogas e o desenvolvimento de processos industriais de preparação destas drogas para o tratamento de HIV e HCV. Cabe salientar que nesta modalidade de financiamento, a FINEP concedeu, **a fundo perdido**, um montante que chegou a um terço do valor total investido no projeto submetido pela empresa contemplada.

Em 4 de maio de 2007, a Presidência da República, por meio do decreto 6.108, exigiu a licença compulsória para comercialização do medicamento Efavirenz, cuja patente pertence à Merck Sharp & Dome. Esta medida permitiu, do ponto de vista legal, a produção local não somente da forma farmacêutica, mas também do ingrediente farmaceuticamente ativo (IFA). Este fato impulsionou empresas nacionais a se capacitarem para a síntese deste IFA, e se consumou logo após o Ministério da Saúde (MS) não ter obtido sucesso nas negociações de preço com a empresa detentora da patente, mesmo após a declaração de “interesse público” do MS no Efavirenz por meio da portaria 886 de 24 de abril de 2007. Em ocasiões anteriores, os medicamentos Nelfinavir (da Roche) e a combinação de Lopinavir e Ritonavir (ARV Kaletra da Abbott) também tiveram seu “interesse público”

decretados com objetivo da manutenção do Programa DST/AIDS do MS.

Em 16 de dezembro de 2008, o Ministério da Saúde resolveu, por meio da portaria 3.031:

“Art. 1º Estabelecer que os Laboratórios Oficiais de produção de medicamentos, em suas licitações, devam **dar preferência à aquisição dos ingredientes farmacêuticos ativos necessários à sua linha de produção de empresas que produzam essas matérias-primas no País.**

Art. 2º Quando houver mais de um fornecedor que atenda às condições estabelecidas pelo artigo 1º desta Portaria, os laboratórios oficiais de produção de medicamentos **deverão levar em conta, no processo licitatório, o grau de verticalização da produção no País, apresentado pelos fornecedores.**”<sup>2</sup>

Esta última ação governamental resultou no estabelecimento das Parcerias Público-Privadas (PPP's) que objetivam a produção nacional, tanto do IFA quanto da forma farmacêutica para medicamentos. Entre 2009 e 2011 foram estabelecidas 28 PPP's para produção de 29 produtos estratégicos destinados ao tratamento de doenças como AIDS, tuberculose, asma e colesterol alto.<sup>3</sup>

Juntamente com estas ações, o MS publicou em 18 de novembro de 2009 a RDC 57/2009 e a IN 15/2009 que regulamentam o registro de 20 IFA's estratégicos para as políticas nacionais de medicamentos deste ministério. Nesta regulamentação, se faz necessária apresentação de informações sobre a qualidade dos insumos empregados no processo industrial de preparação deste IFA, características físico-químicas dos insumos e do IFA, descrição detalhada das etapas do processo de produção bem como da estabilidade do IFA e dos insumos e eventos de polimorfismo.

À luz desta regulamentação, a busca por processos industriais para produção dessas substâncias tem impulsionado as empresas a investir na consolidação de seus setores voltados à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) por meio da atualização tecnológica dos laboratórios onde essas equipes executam tais funções, bem como pela contratação de profissionais com pós-graduação em domínios estratégicos para este tipo de desafio, por exemplo, síntese orgânica, química analítica e engenharia química.

Ao contrário do que muitos acreditam, um processo industrial para a síntese de substâncias orgânicas não é a simples realização de reações químicas dentro de recipientes com volumes que comportem quantidades maiores dos insumos originalmente empregados no desenvolvimento em

escala laboratorial desta substância. Vários são os eventos passíveis de acontecer ao transpor a síntese química para uma escala produtiva e muitos deles são de difícil visualização em escala de laboratório. Dentre estes podemos citar demandas de troca de calor, gradientes de temperatura e concentração oriundos das características da agitação. Estes eventos são responsáveis por características pouco desejáveis a um processo de produção de um IFA, tais como a formação de impurezas, geração de efluentes com elevada toxicidade, ausência de homogeneidade entre lotes diferentes de produção e risco de descontrole térmico. Estes eventos têm impacto direto na qualidade do IFA, na segurança das pessoas envolvidas nesta produção, no meio ambiente onde esta produção se insere e no custo final do produto ofertado.

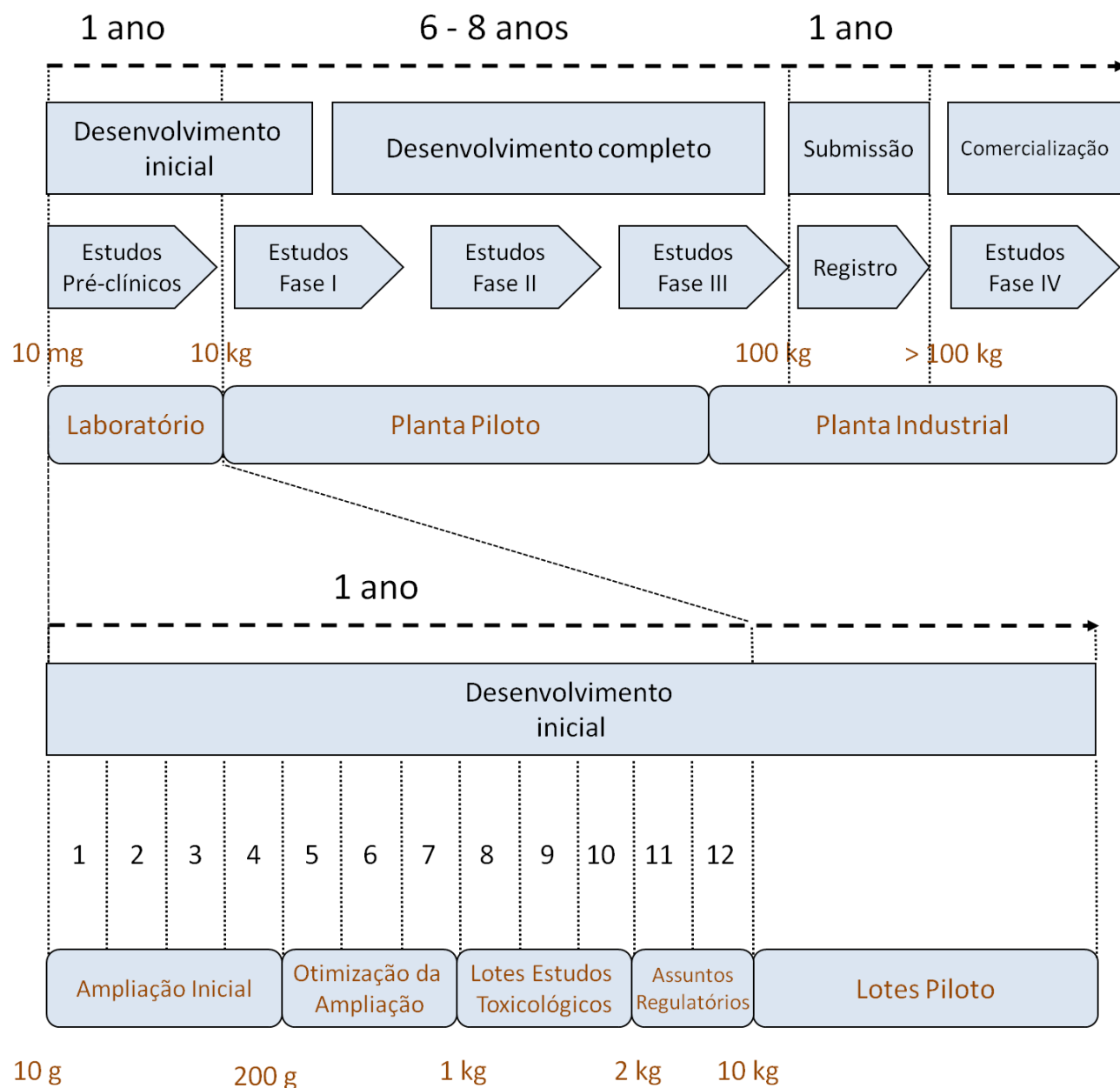
Desta forma, este artigo tem como objetivo apresentar ao leitor as etapas envolvidas no processo de ampliação da escala de produção de uma substância orgânica e convidá-lo a uma reflexão sobre como o conhecimento químico se insere na execução de tais etapas de forma a garantir um processo industrial robusto, onde parâmetros de qualidade, produtividade, sustentabilidade, segurança e custo sejam reprodutíveis lote a lote. Este trabalho também busca uma reflexão sobre o perfil que se espera de um profissional para atuar nestes seguimentos industriais e como um programa de pós-graduação poderia auxiliar na formação deste profissional.

## 2. Visão geral das etapas de uma Ampliação de Escala de um Novo IFA

A ampliação de escala para a produção de uma substância orgânica de interesse é um procedimento que exige um considerável investimento de tempo, em especial quando tratamos da ampliação de escala para a produção de uma substância inédita no mercado. Este procedimento normalmente dura de 8 a 10 anos. Muito deste tempo é consumido não propriamente pelas ações da ampliação de escala, mas sim pela demanda de quantidades substanciais deste IFA para a realização dos estudos que irão garantir a eficácia do produto e a segurança do consumidor final, os ditos estudos toxicológicos e estudos clínicos.

Por ocasião da afinidade nos objetivos das ações e do momento em que elas são executadas, é possível dividir a ampliação de escala em três etapas: Desenvolvimento Inicial, Desenvolvimento Completo

e Submissão de Documentação para obtenção de licença de comercialização (Figura 1).



**Figura 1.** Momentos comuns à ampliação de escala para a produção de um novo IFA e detalhamento das etapas compreendidas no momento do seu Desenvolvimento Inicial (Figura adaptada da referência 4)

O Desenvolvimento Inicial (Figura 1) começa pela avaliação das rotas de síntese já descritas para a molécula-alvo. Os critérios empregados para a escolha de uma rota de síntese para um processo industrial baseiam-se:

- na literatura científica disponível para cada uma das rotas em avaliação;
- na disponibilidade comercial dos insumos necessários para a execução de cada uma dessas reações;
- na ausência de patentes vigentes que

descrevam o uso de intermediários e reagentes específicos na preparação da substância de interesse ou mesmo do uso pretendido para esta substância;

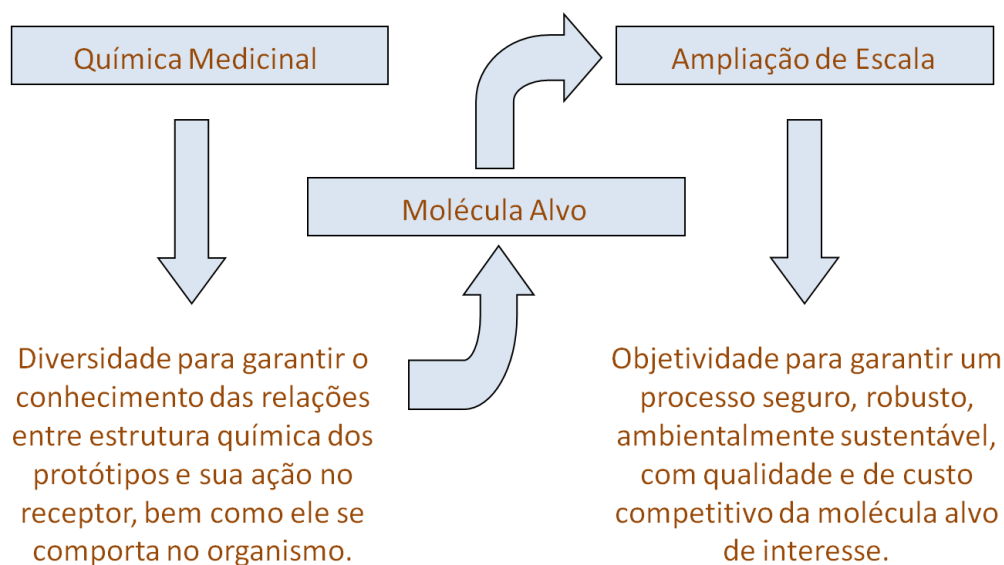
d) na avaliação criteriosa do custo, da segurança e impacto ambiental do uso dos insumos que serão empregados nessas reações e;

e) na avaliação das características dos efluentes gerados, tais como quantidade, viabilidade de tratamento e toxicidade.

A seleção de uma rota de síntese para um novo IFA tem como ponte de partida o trabalho realizado pela

equipe de química medicinal que descobriu esta substância. Contudo, numa grande parcela dos casos, esta rota de síntese não será aquela que fará parte do processo industrial para produção deste IFA. Isso se deve à ortogonalidade entre os objetivos que cada um desses desafios tem. *Uma rota de síntese para química medicinal busca gerar diversidade estrutural.* Esta característica é necessária para que os elementos estruturais responsáveis por garantir a ação desejada no receptor biológico sejam conhecidos e estas informações auxiliem no desenho racional daquela molécula-alvo ou protótipo que se tornará o IFA. Em um trabalho de química medicinal, condições experimentais onde ocorrem reações paralelas ou transformações químicas de baixa

estereosseletividade são toleradas. Tal fato se justifica porque, quando bem utilizada, esta ausência de seletividade se torna uma ferramenta importante na geração de diversidade estrutural. Em contra partida, *uma rota de síntese com intenções comerciais para um dado IFA deve minimizar a geração de diversidade estrutural.* Quando um insumo é colocado a reagir em um processo industrial, deve conduzir exclusivamente ao produto desejado. Reações químicas com baixa estereosseletividade, bem como condições experimentais que permitam a formação de impurezas por meio de reações paralelas, devem ser evitadas. *A tônica da rota de síntese em um processo industrial deve ser a seletividade* (Figura 2).



**Figura 2.** Diferenças entre os objetivos de uma rota para síntese de um IFA empregada em Química Medicinal e a empregada em Ampliação de Escala

Neste momento da Ampliação de Escala se faz necessária a presença de um profissional com conhecimentos sólidos em síntese orgânica e química analítica. Este profissional deve ter a sensibilidade de selecionar:

- reações que sejam compatíveis com as condições de operação dos equipamentos que a empresa tem à sua disposição ou que exijam pouco investimento;
- rotas de síntese que lancem mão de insumos disponíveis comercialmente ou sejam de fácil acesso a partir de matérias-primas acessíveis no mercado;
- insumos que ofereçam segurança no seu manuseio e armazenamento;
- intermediários de síntese de fácil purificação, de preferência sólidos cristalinos;
- metodologias analíticas com potencial de

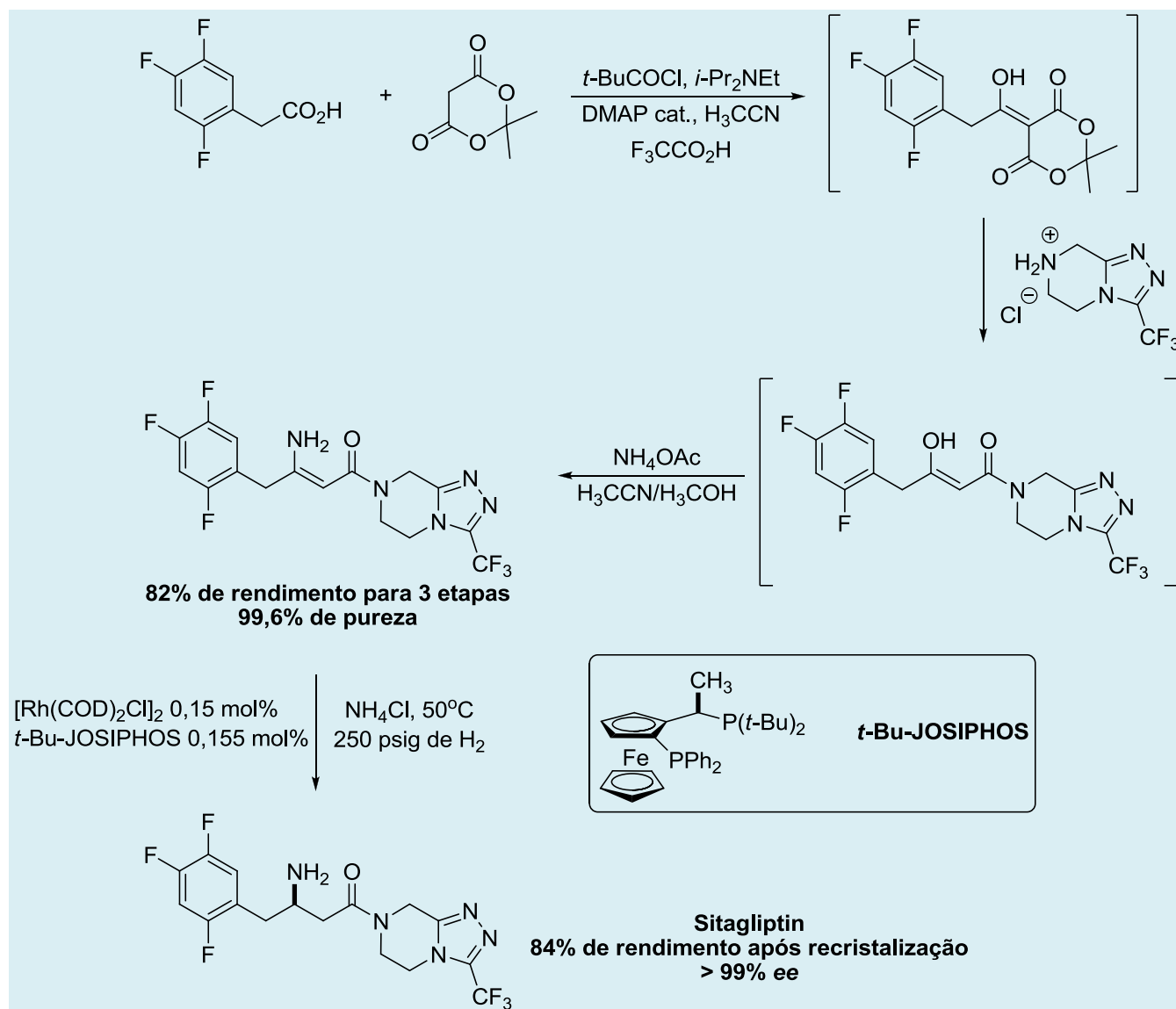
serem indicadoras de estabilidade;

- condições de trabalho que se enquadram nos 12 princípios da Química Ambientalmente Sustentável (*Green Chemistry*).<sup>5</sup>

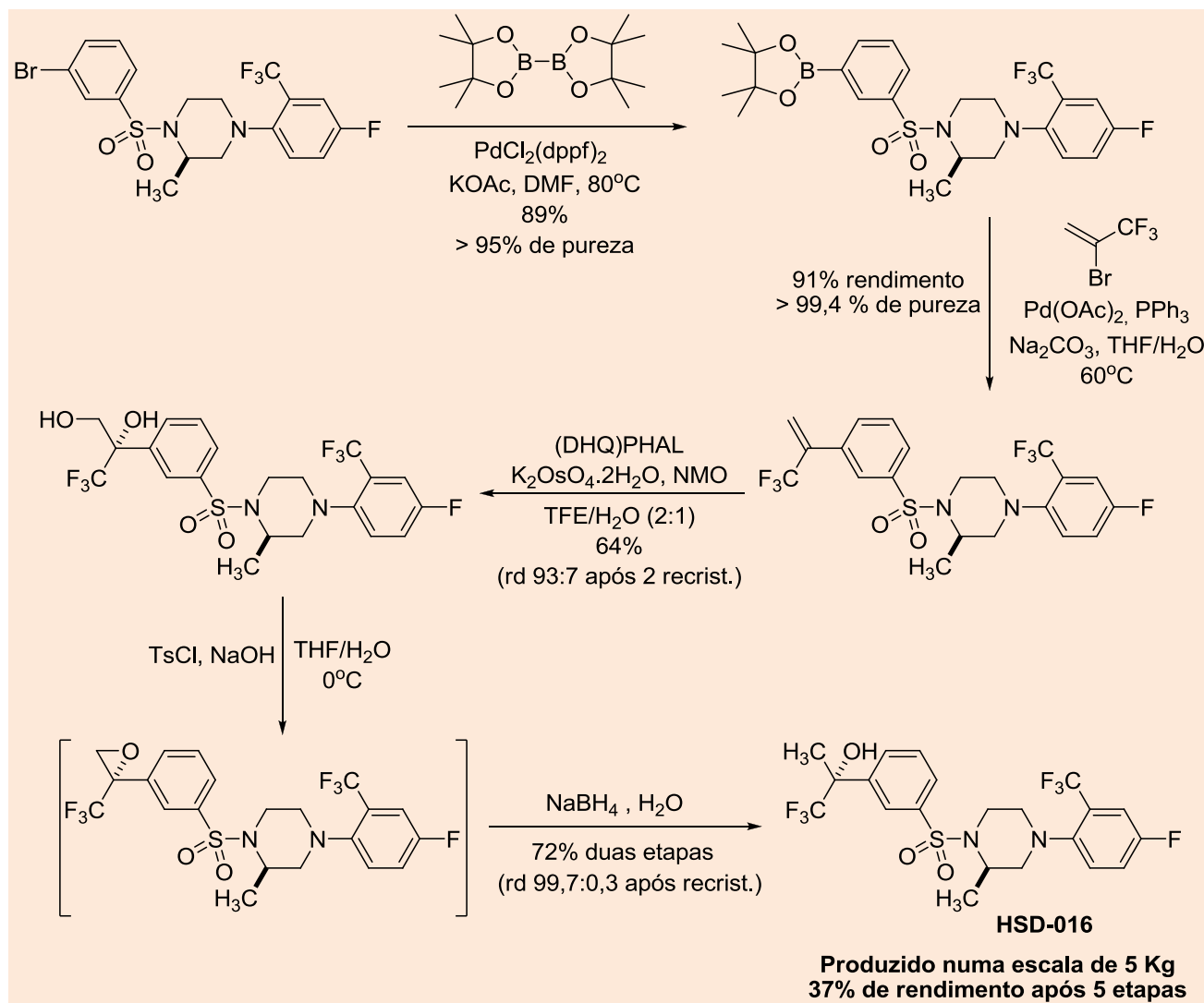
Essas características parecem óbvias, todavia, o treinamento tradicional em síntese orgânica não enfatiza estas características desejáveis a uma rota de síntese com objetivos industriais. A tentação de se utilizar novas metodologias sintéticas faz com que reações tradicionais como aquelas encontradas em compêndios como “Organic Synthesis”, que têm sido, inclusive, exaustivamente utilizadas pela Indústria Química ao longo de anos, sejam postas de lado. O que não quer dizer que novas metodologias devam ser ignoradas. Tanto é prova disso, que o periódico *Organic Process Research and Development* da *American Chemical Society*, voltado para pesquisas nas áreas relacionadas à Indústria Química Fina e

Farmoquímica, traz a sessão *Some Items of Interest to Process Chemists and Engineers*, onde comentários sobre a literatura recente apontam inovações metodológicas e tecnológicas que tem potencial de aplicação no ambiente industrial. Somado a este fato, muitos dos produtos que hoje estão no mercado são frutos de inovação em metodologias de síntese orgânica. Portanto, o profissional com treinamento em síntese orgânica que a Indústria Química busca deve trazer este equilíbrio entre o tradicional e o

novo. Em meio às ferramentas modernas disponíveis em síntese orgânica que vem sendo empregadas industrialmente podemos citar a catálise assimétrica e os acoplamentos cruzados mediados por paládio, como pode ser visto nos processos de síntese de Sitagliptin, um potente e seletivo inibidor da dipeptidilpeptidase IV (Esquema 1) e HSD-016, inibidor da 11β-hidroxiesteroide dehydrogenase tipo 1, sendo ambas alvos terapêuticos para o tratamento da diabetes do tipo 2 (Esquema 2).<sup>6e7</sup>



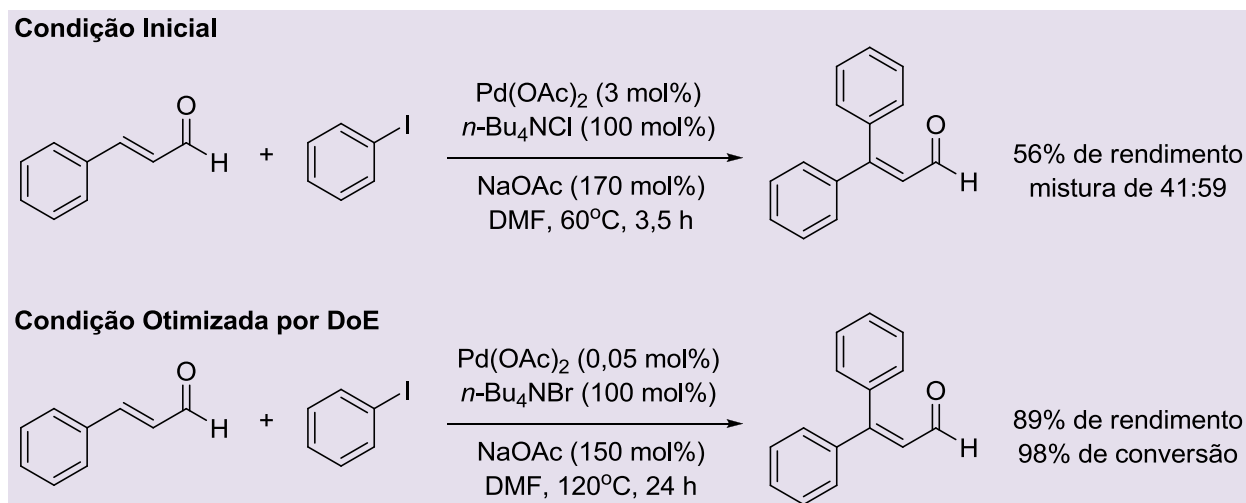
Esquema 1. Processo industrial para síntese do Sitagliptin



**Esquema 2.** Processo industrial para síntese do HSD-016

Os primeiros ensaios em escala de laboratório têm por objetivo a obtenção de uma quantidade aproximada de 10 gramas de cada intermediário bem como do produto desejado. Nesses ensaios, cada reação deve ser executada de forma a desafiar alguns parâmetros tipicamente críticos para a condução dos experimentos, por exemplo, temperatura de reação, taxas de aquecimento e resfriamento, taxas de dosagem de insumos e variação das quantidades dos insumos empregados. A avaliação dessas variáveis vai assegurar que a sequência de reações químicas escolhidas para compor a rota de síntese da substância de interesse atende aos requisitos mínimos de segurança, eficiência e qualidade necessários para que a ampliação de escala prossiga. Em virtude do número de variáveis que devem ser desafiadas, o uso de ferramentas de desenho de

experimentos (DoE) garante agilidade e confiabilidade na análise dos resultados obtidos. Este tipo de abordagem ganhou atenção no cenário químico nacional, contudo poucos são os exemplos do seu uso por grupos que atuam com química orgânica sintética. Uma rápida olhada no conteúdo dos números recentes do periódico *Organic Process Research and Development* revela a variedade de trabalhos que lançam mão de DoE para solução de problemas de formação de impurezas, robustez de processo e cristalização. Um exemplo que demonstra a eficiência desta abordagem é a síntese do 3-fenilcinamaldeído, onde um rendimento inicial de 56% de uma mistura do 3-fenilcinamaldeído e do cinamaldeído (59:41) foi otimizado para 89% com conversão quantitativa do cinamaldeído de partida.<sup>8</sup>



**Esquema 3.** Otimização por DoE do processo industrial para síntese do 3-fenilcinaldeído

Ainda nos ensaios em escala de laboratório ocorrem três partes do estudo de Ampliação de Escala de extrema importância para o desenvolvimento seguro de um processo de síntese com objetivos comerciais:

- os estudos de calorimetria e cinética de cada etapa de síntese da rota pretendida;
- os estudos sobre o controle dos processos de cristalização e;
- os estudos de degradação forçada e estudos de estabilidade de desenvolvimento de metodologia analítica.

Os estudos de calorimetria e cinética das reações químicas envolvidas estão voltados ao conhecimento do mecanismo das transformações realizadas no processo. Contudo, este conhecimento do mecanismo de cada uma dessas reações não se limita a entender genericamente como as espécies interagem à medida que a reação ocorre, como encontramos nos livros texto de química orgânica. Este estudo busca conhecer em detalhes a dinâmica de liberação de calor daquela reação e a taxa na qual ela ocorre, para que qualquer ação no sentido de otimizar aquela reação seja pensada exclusivamente para ela. Para executar esta tarefa, o profissional da Química deverá lançar mão de técnicas analíticas, em especial de monitoramento *on line* ou *in line*, que permitam obter dados sobre estas características das reações químicas estudadas.

Os estudos sobre o controle dos processos de cristalização se baseiam no conhecimento de como variáveis, tais como taxa de resfriamento, taxa de agitação, tipo de agitação, concentração do intermediário ou do IFA e presença de impurezas irão afetar a obtenção do intermediário ou IFA na forma

sólida. Estes estudos buscam a uniformidade em um processo de cristalização, tanto no que diz respeito à distribuição do tamanho de partículas, do hábito cristalino e da morfologia do cristal. Este último tem recebido especial atenção em virtude da correlação que há entre diferença de formas cristalinas de uma mesma substância, fenômeno conhecido com polimorfismo, e propriedades físicas como solubilidade, de extrema relevância na farmacocinética de produtos farmacêuticos.<sup>9 e 10</sup> No Brasil, o treinamento deste tipo de profissional tem se limitado a programas de pós-graduação em engenharia química, contudo não há nada na formação de um profissional da Química que o torne menos capacitado neste tipo de tarefa, mesmo porque a parte analítica de caracterização de um material sólido é também de competência dos químicos.

Os estudos de degradação forçada conduzem ao conhecimento prévio de impurezas que potencialmente estarão presentes no IFA ao término de um processo ou mesmo no seu período de armazenamento, tanto na forma pura quanto na forma de produto farmacêutico.<sup>11</sup> Além de as impurezas de degradação, há as impurezas de síntese que são oriundas dos intermediários de síntese e insumos que não foram completamente eliminados nas etapas de purificação dos intermediários, bem como das reações paralelas que ambos sofreram ao longo das reações que conduziram ao IFA. O conhecimento prévio das impurezas de síntese e degradação capacita a equipe de desenvolvimento a traçar um perfil de impurezas para o IFA e identificar, em meio a este perfil, impurezas com pronunciada genotoxicidade, fato que exige o seu monitoramento lote a lote. O perfil de impurezas também capacita a equipe de desenvolvimento a propor metodologias



analíticas indicadoras de estabilidade que auxiliarão nos estudos de estabilidade e no controle de qualidade do IFA. Todo este trabalho exige profissionais químicos com sólido treinamento em química analítica, especialmente em técnicas de cromatografia (gasosa e líquida) e espectrometria de massas, ferramentas de amplo uso nas indústrias farmoquímicas e farmacêuticas.

À medida que as informações obtidas nesses ensaios começam a garantir a segurança e robustez do processo, a escala de produção é elevada até o ponto onde se iniciam os ensaios preliminares em equipamentos típicos de uma unidade produtiva e em quantidades que vislumbram a produção típica de 10 kg de cada intermediário e do IFA desejado, etapa tipicamente conhecida como Produção em Planta Piloto.

A interação dos profissionais que realizam este trabalho de seleção da rota de síntese a ter sua escala ampliada e desenvolvimento de metodologia analítica indicadora de estabilidade com a equipe de química medicinal que chegou à primeira síntese do IFA é fundamental para obtenção de informações sobre estabilidade e facilidade de purificação dos intermediários da rota de química medicinal.<sup>12</sup>

Uma vez definida qual rota de síntese que melhor responde aos itens previamente apontados, deve ser feito um planejamento criterioso cujo resultado é obtido na forma de um projeto executivo. Este deve contemplar ações como compra de insumos, tempos previstos para a avaliação experimental de cada etapa proposta, fases da ampliação da escala, desenvolvimento de metodologia analítica, estudos de degradação e estudos de estabilidade, fornecimento de quantidades definidas do IFA para testes toxicológicos, testes clínicos e desenvolvimento farmacêutico, e atendimento de requisitos de órgãos regulatórios. Este tipo de planejamento pode ser facilitado se o gestor do projeto tiver treinamento em ferramentas de *Quality by Design*<sup>13</sup>, Gerenciamento

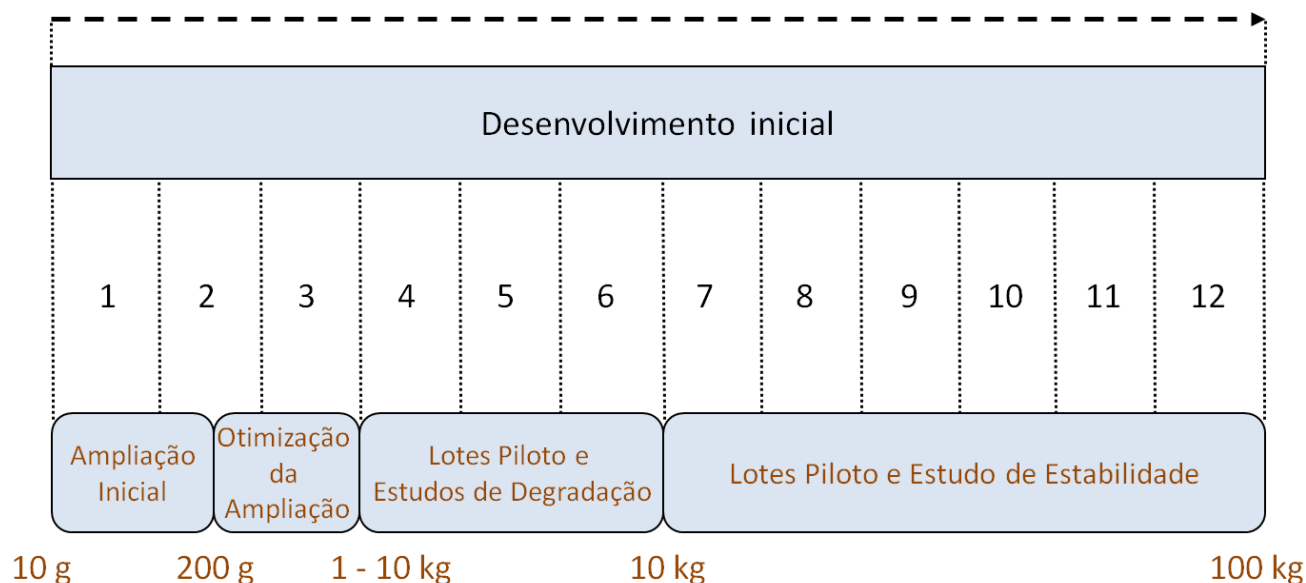
de Projetos<sup>14</sup> e Investigação de Desvios. Tais ferramentas, apesar de serem de ampla utilização no ambiente industrial, não são colocadas às vistas dos estudantes de pós-graduação em química, apesar de sua universalidade na abordagem de problemas relacionados a projetos de pesquisas. Tais ferramentas certamente são de grande valia na formação de nossos doutores, independente destes continuarem no ambiente acadêmico após a obtenção do título ou irem para o ambiente industrial.

Durante a Produção em Planta Piloto, os requisitos de qualidade também vão sendo incrementados de forma que, ao se iniciar a etapa de Produção em Planta Industrial, todas as variáveis importantes do processo tenham sido desafiadas em equipamentos de uma planta industrial e os resultados desses ensaios garantam que o processo apresenta qualidade além de ser robusto, seguro, ambientalmente sustentável e de custo competitivo.

### 3. Visão geral das etapas de uma Ampliação de Escala de um IFA Genérico

O cenário atual das Empresas Farmoquímicas do país ainda está baseado na produção de medicamentos genéricos. Neste caso, o processo de ampliação de escala deixa de ter como objetivo fornecer material para estudos toxicológicos e clínicos e passa a ter como objetivo principal garantir um processo robusto, seguro, com qualidade, ambientalmente sustentável e de custo competitivo. Desta forma, o período para o desenvolvimento deste tipo de substância deixa de ser da ordem de 8 a 10 anos e passa a ser de aproximadamente 12 meses para cada etapa que a empresa pretende realizar em suas instalações (Figura 3).

1 ano



**Figura 3.** Momentos comuns à ampliação de escala para a produção de um IFA genérico

Esta estratégia de dividir o desenvolvimento pela otimização de cada etapa se deve ao fato de na grande parte dos casos, outras empresas no mundo já possuem o conhecimento sobre a preparação de um IFA genérico, o que frequentemente viabiliza a obtenção do último intermediário da síntese do IFA. Desta forma, as empresas farmoquímicas nacionais ganham tempo, investindo seus primeiros esforços no desenvolvimento de um processo industrial para a realização da etapa de conversão do último intermediário de síntese no IFA genérico e podem colocar seu produto no mercado à medida que suas equipes de PD&I continuam trabalhando no desenvolvimento das etapas anteriores, procedimento conhecido como verticalização da produção.

Em virtude da redução do tempo disponível para a realização das mesmas etapas descritas para a ampliação de escala de um novo IFA, o procedimento de ampliação de escala de um IFA genérico se concentra em duas etapas de testes em escala de laboratório, que usualmente consomem 3 meses e outras duas etapas com experimentos em planta piloto ocorrendo em paralelo com os estudos de degradação forçada e estabilidade, que consomem os restantes 9 meses restantes.

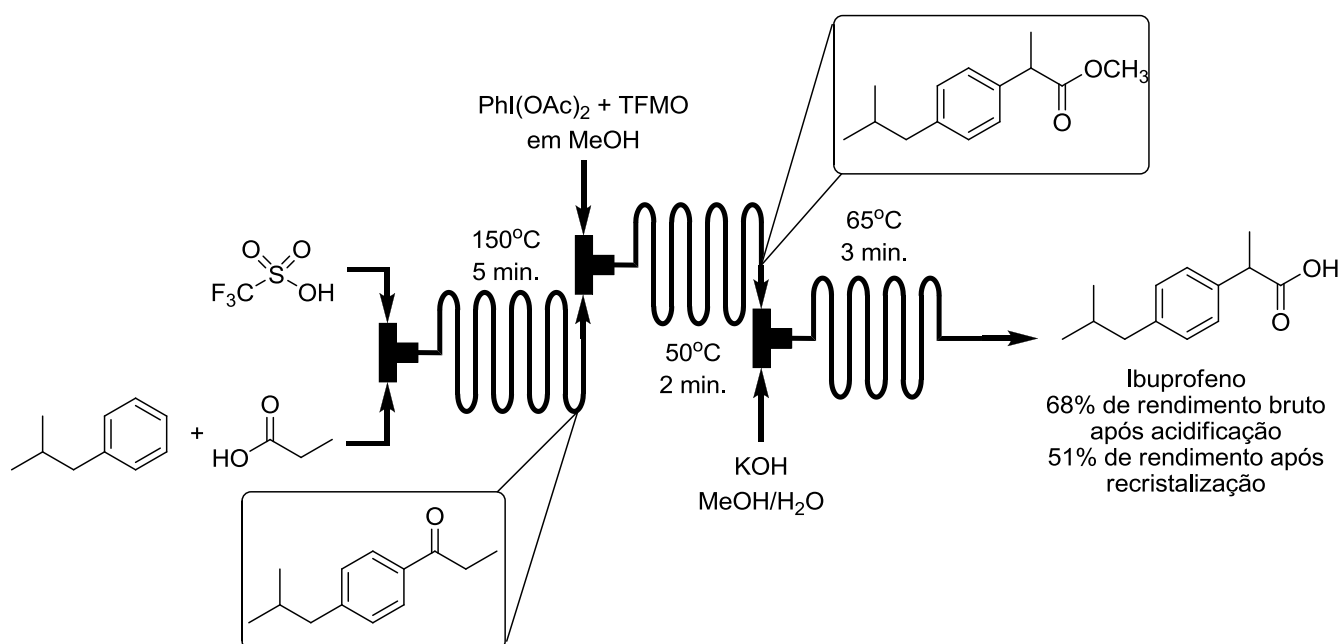
As características dos experimentos e dos estudos de degradação forçada e estabilidade são as mesmas para um IFA genérico e um novo IFA. O que diferencia, é que se a empresa lança mão de uma rota de síntese já consolidada no mercado, ela tem toda uma literatura disponível na forma de artigos

científicos e patentes sobre o processo e o produto produzido por este processo. Isto direciona o trabalho do pesquisador que trabalha com um IFA genérico, mas não o exime de realizar todo o trabalho, em especial os estudos de degradação forçada e estudo de estabilidade bem como o desenvolvimento e validação da metodologia analítica, mesmo quando falamos de um IFA genérico que já tem sua monografia publicada nos compêndios de farmacopéias mundialmente reconhecidas como a *The United States Pharmacopeia* (USP) e a *European Pharmacopoeia* (EP). Isto porque, apesar da semelhança entre os processos sugerir uma semelhança nas impurezas de síntese e degradação, cada empresa tem seus fornecedores de matérias-primas, tem seus equipamentos, faz suas adaptações ao processo, tem suas características de embalagem e armazenamento, fatos estes que tem o potencial de gerar condições propícias à formação de impurezas estranhas àquele perfil de impurezas publicado pela empresa que submeteu sua monografia a uma farmacopeia.

O desafio de se implementar um processo industrial baseado no conhecimento prévio contido em uma patente ou em um segredo industrial está em colocá-lo em linha de produção com custo competitivo. Em virtude do estágio atual de nosso parque industrial de Química de Base, ainda dependemos de importações para obter os insumos básicos e intermediários necessários à obtenção de um IFA, fato que eleva o custo total de um processo industrial. Uma oportunidade de inovação, tanto no

setor de Química de Base quanto no de Química Fina e Farmoquímico, está no uso de novas tecnologias de reação como os microrreatores.<sup>15</sup> Esta ferramenta permite o aumento da taxa de reação por meio da utilização de condições de concentração superiores às utilizadas em reatores tradicionais, também conhecido como intensificação das condições de reação, além de uma fina gestão do calor envolvido nesta transformação, fato que auxilia no controle das reações laterais responsáveis pela formação de impurezas. Além disso, possibilita a otimização no uso de recursos como solventes, reagentes e

catalisadores. Um exemplo do potencial desta metodologia é a síntese do IFA Ibuprofeno, um conhecido anti-inflamatório não esteroide, numa sequência de três reações realizadas em *telescoping* com o auxílio de microrreatores. Cabe chamar a atenção neste exemplo para o fato destas operações terem sido conduzidas com tubos de PTFE (politetrafluoroetileno) idênticos aos utilizados em equipamento de CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) e bombas para seringas, normalmente encontradas em laboratórios de investigação científica.<sup>16</sup>



Esquema 4. Síntese do Ibuprofeno em *telescoping* realizada em microrreatores

#### 4. Conclusão

A cadeia de ações necessárias ao desenvolvimento e implementação de um processo industrial de um novo IFA ou de um IFA genérico é semelhante àquela necessária a qualquer processo industrial no segmento de Química Fina ou Química de Base. A formação sólida em áreas da Química como síntese orgânica, química analítica e físico-química é a base necessária para que um profissional da Química seja capaz de abordar um desafio em ampliação de escala. A correta gestão do calor envolvido numa transformação química por meio de estudos de calorimetria e cinética é responsável por garantir um processo com qualidade, seguro, robusto, de custo competitivo e ambientalmente sustentável. O acompanhamento da literatura química atual sobre as

inovações em metodologias analíticas e de síntese de substâncias orgânicas é um hábito desejável também a este profissional, pois aumenta o número de ferramentas que este pode lançar mão na solução de desafios inerentes a uma ampliação de escala. O conhecimento de tecnologias de reação, como os microrreatores, bem como o desenho de experimentos e a gestão de projetos também colocam este profissional em evidência neste ambiente competitivo. O aperfeiçoamento dos nossos profissionais químicos nos aspectos apresentados, aliado às ações governamentais e privadas para desenvolvimento deste setor, tem o potencial de colocar definitivamente o Brasil no papel de exportador de tecnologia, e não mais de um mero fornecedor de matéria-prima.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Sítio da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Disponível em: <[http://www.iupac.org/web/nt/2008-12-30\\_IYC](http://www.iupac.org/web/nt/2008-12-30_IYC)>. Acesso em: 26 dezembro 2011.
- <sup>2</sup> Sítio da Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sauodelegis/gm/2008/prt3031\\_16\\_12\\_2008.html](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sauodelegis/gm/2008/prt3031_16_12_2008.html)>. Acesso em: 5 janeiro 2012.
- <sup>3</sup> Sítio do Portal da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.sau.gov.br/portalsaude/noticia/2826/162/parceria-mantem-reducao-de-preco-de-insulina.html>>. Acesso em: 5 janeiro 2012.
- <sup>4</sup> Zhang, T. Y. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2583. [CrossRef]
- <sup>5</sup> Os 12 princípios da Green Chemistry são: Prevenir formação de resíduos; maximizar economia de átomos; reduzir a toxicidade de reagentes e produtos; desenvolver produtos seguros e eficientes; eliminar ou tornar seguros solventes e outros auxiliares de reação; otimizar uso da energia; utilizar matérias-primas com fontes renováveis; evitar a derivatização (por exemplo grupos de proteção) desnecessária; empregar catalisadores em invés de reagentes estequiométricos; planejar reagentes e produtos de fácil degradação após seu uso; lançar mão de análises em tempo real durante os processos; desenvolver processos intrinsecamente seguros. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, 1a. ed., Oxford University Press, USA: New York, 2000.
- <sup>6</sup> Hansen, K. B.; Hsiao, Y.; Xu, F.; Rivera, N.; Clausen, A.; Kubryk, M.; Krska, S.; Rosner, T.; Simmons, B.; Balsells, J.; Ikemoto, N.; Sun, Y.; Spindler, F.; Malan, C.; Grabowski, E. J. J.; Armstrong, J. D. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798. [CrossRef]
- <sup>7</sup> Wan, Z. -K.; Chenail, E.; Li, H. -Q.; Kendall, C.; Wang, W.; Gingras, S.; Xiang, J.; Masefski, W. W.; Mansour, T. S.; Saiah, E. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 7048. [CrossRef]
- <sup>8</sup> Aggarwal, V. K.; Staubitz, A. C.; Owen, M. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 64. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Tung, H.; Paul, E. L.; Midler, M.; McCauley, J. A. *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*, 1a. ed., John Wiley & Sons Inc.: Hoboken, 2009.
- <sup>10</sup> Hilfiker, R. *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*, 1a. ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
- <sup>11</sup> Reynolds, D. W.; Facchine, K. L.; Mullaney, J. F.; Alsante, K. M.; Hatajik, T. D.; Motto, M. G. *Pharm. Tech.* **2002**, *48*. [Link].
- <sup>12</sup> Federsel, H. -J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5775. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Yu, L. X. *Pharm. Res.* **2007**, *25*, 781. [CrossRef]
- <sup>14</sup> Cleland, D.; Ireland, L. *The Project Manager's Portable Handbook*, 3a. ed., Mc Graw-Hill Inc.: New York, 2000.
- <sup>15</sup> Moreira, L. A.; Machado, A. H. L. *Rev. Proc. Quím.* **2012**, *5*, 23. [Link].
- <sup>16</sup> Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547. [CrossRef]