

# PROCESSOS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICOS

## Aula 1) – Processos Industriais Farmacêuticos

### 1 - Processos industriais farmacêuticos

A indústria farmacêutica tem como objetivo produzir medicamentos seguros e eficazes, com eficiência e rentabilidade. Para atingir estes objetivos, é necessário a formação de uma equipe multidisciplinar qualificada representada por especialistas com qualificações em ciências farmacêuticas, biológicas, químicas, e engenharia, sendo imprescindível também a formação de equipe para atuar em outras partes integrantes de uma empresa de fabricação de produtos inovadores, incluindo pesquisa, desenvolvimento, fabricação, distribuição, marketing e vendas (Figura 1 e Figura 2).

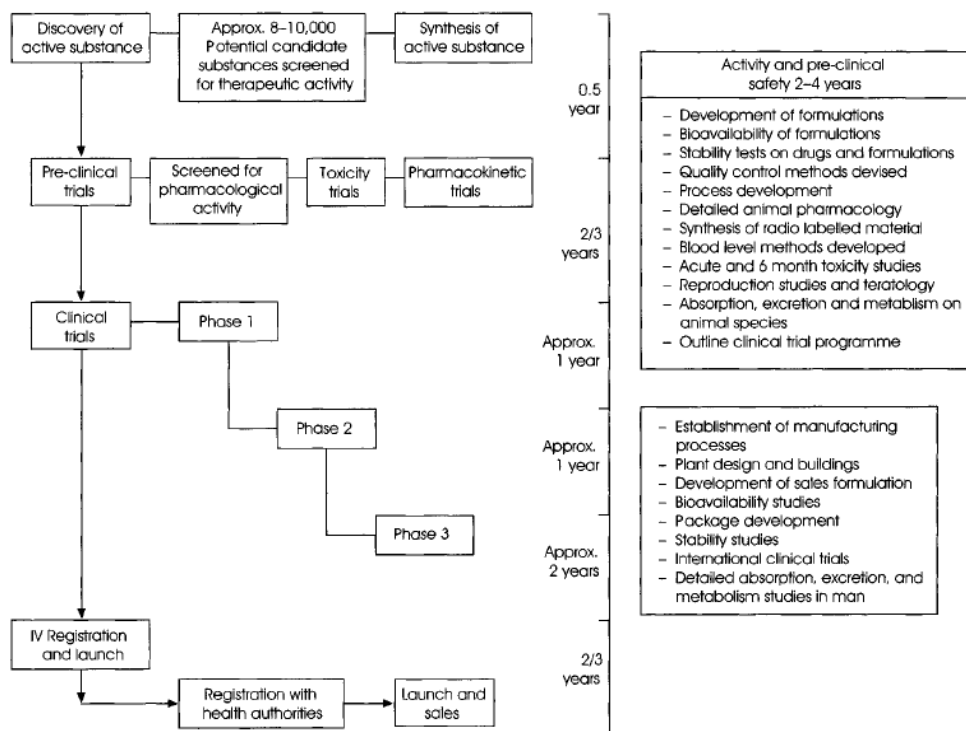


Figura 1 – Fases para o lançamento de um novo produto (simplificado).

A inovação tecnológica atualmente tem sido reconhecida como o fator diferencial na competitividade entre as empresas e países. A Indústria Farmacêutica é baseada em ciência e se destaca como sendo uma das mais lucrativas.

A garantia da obtenção de medicamentos com elevada qualidade passa por todos os estágios envolvidos na cadeia de produção que envolve desde a produção dos ingredientes ativos (produção primária) até a obtenção das formas farmacêuticas (produção secundária).

Todo o pessoal que trabalha em uma indústria farmacêutica tem a grande responsabilidade de garantir que a confiabilidade dos medicamentos seja garantida (medicamentos produzidos erroneamente podem causar sérios prejuízos a saúde).

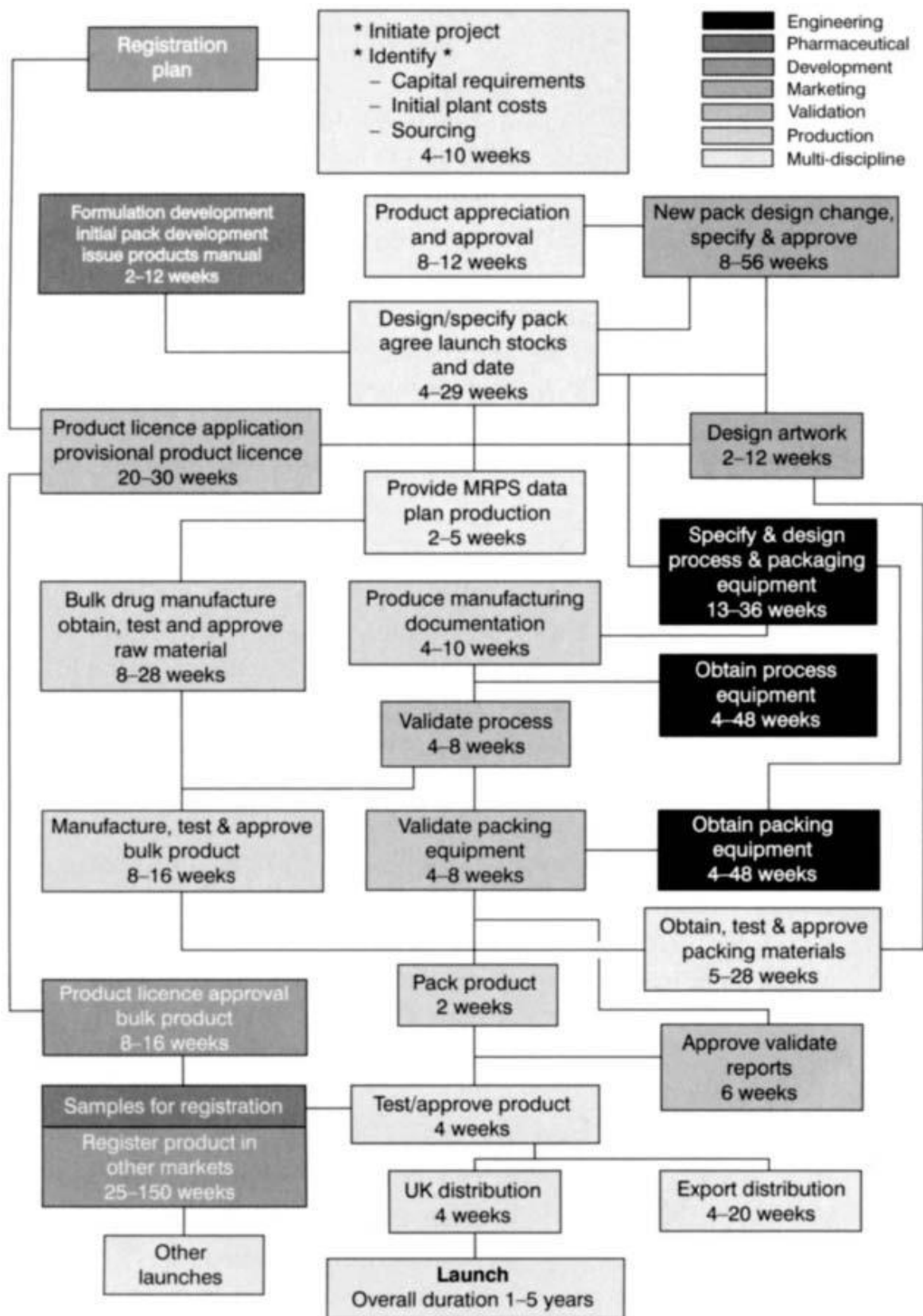


Figura 2 – Etapas de implementação do lançamento de um novo produto.

Desde os tempos remotos, através do processo de tentativa e erro, o homem tem usado plantas e outras substâncias para produzir certos efeitos farmacológicos (exemplos: folhas de coca → cocaína; suco de papoula → ópio que contém morfina). Muitos dos significantes avanços na obtenção de medicamentos aconteceram no decorrer dos últimos 70 anos advindos do desenvolvimento e aprimoramento de novas tecnologias de processo.

Atualmente, a indústria farmacêutica é confrontada com a escalada dos custos de investigação para o desenvolvimento de novos produtos. Quando um ingrediente farmacêutico ativo (API) é descoberto e tem seu efeito terapêutico comprovado através de ensaios clínicos, a indústria inicia a produção do ingrediente ativo e dos processos para transformá-lo em uma forma farmacêutica adequada.

A produção de ingredientes ativos é conhecida como **produção primária**. O processamento para obtenção de forma de dosagem final como capsulas, comprimidos, injetáveis é conhecida por **produção secundária**.

Colocar um novo fármaco no mercado pode custar centenas de milhões de dólares, envolvendo pesquisa, desenvolvimento, fabricação, distribuição, marketing e vendas. Para uma nova substância química, o ciclo de tempo desde a descoberta até o lançamento pode levar muitos anos (não menos que 4 anos para substância nova). Qualquer redução neste tempo aumenta a lucratividade da empresa e produz maiores rendimentos. A descoberta e isolamento de uma nova substância e seu desenvolvimento em forma farmacêutica é uma tarefa de alta complexidade e elevado custo envolvendo conhecimento multidisciplinar.

### 1.1. Classificação das principais rotas de produção de fármacos

A produção de grande quantidade de ingredientes ativos ou intermediários farmacêuticos que são subsequente convertidos por meios físicos para a forma de apresentação final do medicamento é considerada como **produção farmacêutica primária**.

Esta área da indústria farmacêutica tem grande semelhança com a indústria de química fina. As operações unitárias utilizadas são similares e muitos fabricantes de química fina e especialidades químicas também produzem intermediários farmacêuticos.

Tradicionalmente a produção de ingredientes ativos é realizada em local diferente da pesquisa e desenvolvimento (P&D) e do processamento secundário (obtenção de formas farmacêuticas). O estilo de operação, cuidados com boas práticas de fabricação (BPF) estão mais associados com o tipo de química ou com as operações realizadas.

A produção de ingredientes ativos ocorre por três principais métodos:

- \* **síntese química**: Estes métodos são capazes de produzir grandes quantidades de produtos. Exemplos de conversões sintéticas incluem a obtenção da aspirina, diazepam, ibuprofeno.
- \* **biotecnológica**: Este método produz produtos com alto valor agregado como por exemplo, antibióticos, vacinas, derivados de sangue.
- \* **extração**: envolve a extração de substâncias ativas naturais de material vegetal, animal ou mineral, exemplos: alcalóides do ópio, dioxina, heparina, insulina (pâncreas de porco), tiroxina (glândula tireóide animal).

O método de extração de substâncias ativas foi a principal fonte de drogas nos anos 1930, sendo gradativamente substituída por rotas sintéticas de produção.

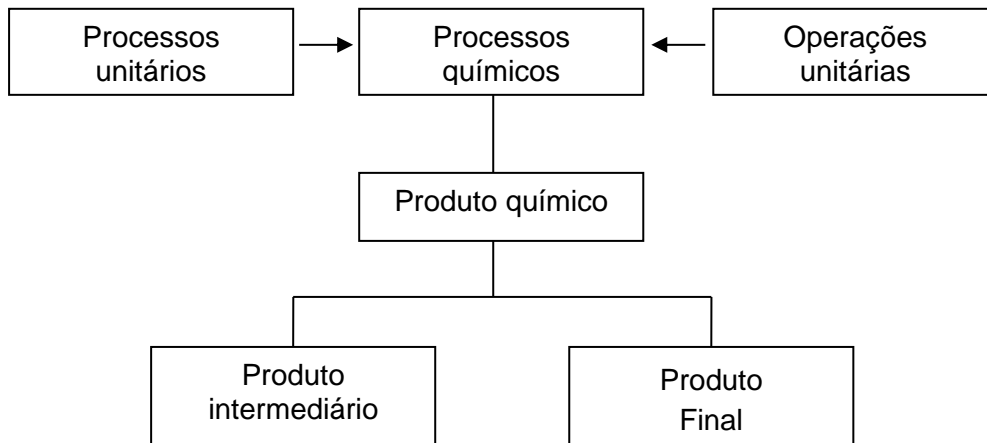
Os métodos de extração ressurgem atualmente como técnicas de extração relacionadas a área biotecnológica onde organismos geneticamente modificados ou especialmente desenvolvidos são cultivados e produzem um desejado produto que é posteriormente recolhido ou extraído empregando-se técnicas de extração e separação.

### **1.1.1 Processos baseados em síntese química**

Várias reações químicas sintéticas são utilizadas na síntese de substâncias ativas. Estas incluem simples reações líquido-líquido, reações líquidas complexas como catálises, reações com reagentes fortes ou halogênos. Reações gás-líquido são muito comuns e pode-se citar como exemplos reações com hidrogênio, cloreto de hidrogênio e fosgênio (gás tóxico e corrosivo usado industrialmente em algumas reações de cloração).

A grande maioria das reações na indústria farmacêutica é realizada em bateladas e não em regime permanente. O processamento contínuo é ocasionalmente usado para poucas substâncias ou quando a segurança pode ser aumentada pelos benefícios que este tipo de processo pode trazer na minimização de estoques.

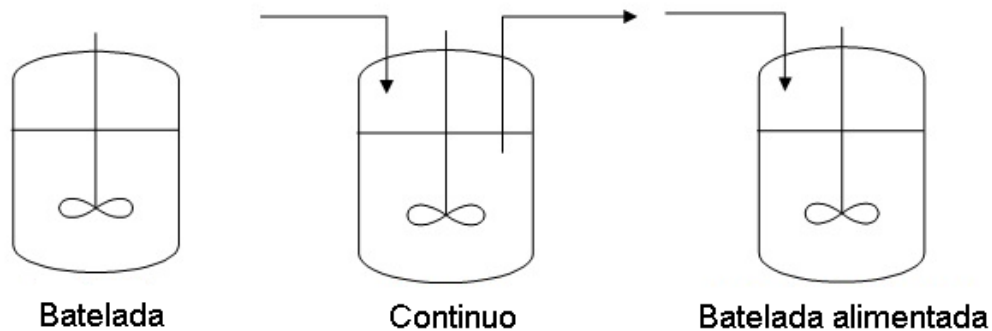
Um processo químico é um conjunto de operações e processos utilizados para a formação de um produto químico, intermediário ou produto final (Figura 3).



**Figura 3** – Etapas de obtenção de um produto químico.

No geral, independente do tipo de indústria química, sempre existirão semelhanças entre elas e com raras exceções, a parte principal de qualquer unidade de produção primária é o reator químico.

- Sistemas de reator convencional (batelada): o reator é o principal equipamento da indústria para a produção de substâncias sintéticas. Tipicamente os reatores são construídos em aço inox com capacidade variando de 500 litros em pequena escala a 16 m<sup>3</sup> em larga escala. Em geral, os reatores são encamisados (parede dupla) para ajuste de temperatura. Os reatores podem operar por batelada, contínuo ou batelada alimentada (Figura 4).



**Figura 4** – Tipos de operações de reatores.

As condições típicas de operação vão de -25 °C a +160 °C e pressão reduzida de até 6 bar. Geralmente, reações a elevadas pressões acima de 1 bar são incomuns, exceto para reações específicas com gases como hidrogenação. Atualmente está sendo desenvolvidos processos onde elevadas pressões de trabalho trazem benefícios, por exemplo, podendo permitir a seleção de solvente ideal para a reação o qual normalmente não poderia ser usado na temperatura ideal de reação por estar acima de seu ponto de ebulição a pressão atmosférica.

A agitação é fornecida ao reator para garantir uma boa transferência de calor e boa homogeneização para reação. Dependendo dos requisitos do processo, vários regimes de agitação podem ser utilizados empregando-se diferentes tipos de agitadores, velocidades e localização no reator.

Conexões são colocadas na parte superior e inferior do reator para permitir que materiais sejam colocados no reator, produtos sejam retirados e líquidos sejam drenados.

- Sistemas de reatores alternativos: existem outros tipos de reatores cada um projetado para um processo específico e trazendo vantagens específicas. Estes incluem o reator tipo *loop* que foi especialmente desenvolvido para reações gás-líquido a elevadas pressões como a hidrogenação; e reatores do tipo autoclave que são especializados em reações com pressões elevadas de 100 bar ou superior.

Material de construção: os equipamentos de reação devem ser construídos com tipo de material específico dependendo da reação química empregada e os requerimentos de transferência de calor. Estes incluem aço inoxidável, plásticos, vidro, e materiais exóticos como o titânio.

### **1.1.2 Processos baseados em biotecnologia**

Os processos biotecnológicos são baseados no cultivo de microorganismos como bactérias, leveduras, fungos ou células de plantas e animais. Durante o metabolismo microbiano os microorganismos produzem produtos de interesse que pode estar contidos dentro das células ou ser excretados para o meio de cultura.

Os microorganismos necessitam de substratos como carbono e nutrientes para seu crescimento e o processo microbiano é normalmente desenvolvido em meio aquoso.

Existem três passos essenciais envolvidos nos processos biotecnológicos:

- fermentação
- recuperação do produto
- purificação do produto

O equipamento onde ocorre o processo microbiano é chamado de fermentador e o processo em que o microorganismo cresce ou produz o produto de interesse é chamado de fermentação.

Após a produção do produto, este deve ser recuperado da biomassa ou do meio de cultivo por meio de processos “downstream” como, por exemplo, centrifugação, homogeneização ou ultrafiltração.

#### **- Fermentação**

As aplicações da fermentação na biotecnologia se dividem entre tipos de microorganismos e culturas de células de mamíferos, sendo o fermentador o equipamento utilizado para o crescimento controlado destes microorganismos.

A fermentação microbiana desde a produção de antibióticos em grande escala assim como a produção de proteínas recombinantes em pequena escala, é caracterizada por rápidas taxas de crescimento populacional acompanhadas de problemas de transferência de calor e massa.

As culturas de células de mamíferos são caracterizada por reduzidas taxas de crescimento e elevada sensibilidade a condições operacionais. Ambas as técnicas têm em comum os princípios de projeto dos fermentadores.

Vários tipos diferentes de fermentadores são utilizados para o processo microbiológico em larga escala, e o grau de complexidade de projeto, construção e operação é determinado pela sensibilidade do processo para manutenção do meio de cultura no fermentador.

A seguir apresenta-se uma breve descrição dos principais tipos de fermentadores:

a) tanque aberto: o tipo mais simples de fermentador é o tanque aberto, onde os organismos são dispensados em um meio nutritivo, sendo empregado com grande sucesso na indústria cervejeira. No estágio anaeróbico da fermentação, uma espuma de dióxido de carbono recobre o tanque e as leveduras com efetiva prevenção de acesso ao ar no processo. Serpentinhas podem ser dispostas no tanque para o controle da temperatura durante o processo.

b) tanque com agitação: tanques fermentadores com agitação são agitados mecanicamente para manter a homogeneidade, para atingir a rápida dispersão e mistura do material adicionado e para melhorar a transferência de calor e controle da temperatura e transferência de massa dissolvendo moderadamente gases solúveis como o oxigênio. Para fermentações aeróbicas, o ar é injetado através de um atomizador simples ou de um tubo perfurado posicionado bem abaixo da pá do agitador para evitar que envolva-o com o gás. A razão de fornecimento do ar deve ser suficiente para satisfazer a demanda de oxigênio da fermentação.

c) fermentadores tipo *air-lift* e tanque aerado (*sparged tank*): este projeto não apresenta agitador mecânico e a energia necessária para promover a mistura, transferência de calor e dissolução do gás é promovida pelo movimento do gás através do meio líquido. Este sistema apresenta algumas vantagens quando comparados ao sistema de tanque com agitação: 1) a ausência do agitador remove o maior risco de contaminação no ponto de entrada do fermentador; 2) para grandes tanques a energia requerida para a agitação é muito grande para ser transmitida por um simples agitador; 3) a evaporação do



vapor de água no gás leva uma pequena contribuição para o resfriamento da fermentação.

### **Importantes considerações para o projeto de uma boa operação de fermentação**

a) aeração e agitação: células animais são sensíveis a agitação (requerendo agitação leve) e ao cisalhamento promovido pelas bolhas de ar. Os meios de cultura de células contêm substâncias que tem tendência a causar espuma. Alguns agentes antiespuma podem inibir o crescimento, para minimizar este problema sistemas de agitação e aeração devem ser bem projetados. Deve-se tomar muito cuidado com a quantidade de agitação aplicada, porque embora leve a boa oxigenação e transferência de calor, podem causar degradação mecânica das células. Usualmente sistemas com agitação branda minimizam a formação de espuma. O tipo de agitador (pás) e as dimensões do tanque influenciam no grau de mistura. As células de mamíferos sofrem mais facilmente danos mecânicos do que as células microbianas.

b) pH: o pH do meio onde vive as células é aproximadamente neutro, assim, muitos microorganismos são relativamente insensíveis a concentrações externas de hidrogênio e íons hidroxil. Muitos microorganismos crescem bem em pH 4 a 9, entretanto para alguns organismos em particular esta faixa de pH é pequena e o controle eficaz é essencial.

c) design estéril: a presença de um simples contaminante pode ser desastrosa. O fermentador deve ser projetado para ser facilmente limpo (superfícies lisas e sem fendas), depois esterilizado. A forma de esterilização mais eficiente é a que mata os microorganismos vivos e seus esporos utilizando vapor a 121 °C por 20 minutos. Menor tempo e maior temperatura podem ser usados, mas nunca o contrario. A qualidade do fornecimento de vapor é importante; culturas de células de mamíferos requerem vapor limpo.

Se o projeto do fermentador necessitar de esterilidade, as seguintes precauções são requeridas:

- o ar deve ser fornecido por um compressor livre de óleo;
- muitos meios de fermentação em larga escala podem ser esterilizados continuamente por aquecimento;
- as tubulações devem ser de aço inox, etc.

d) controle de temperatura: a faixa de temperatura para o crescimento de microorganismos vai de aproximadamente -5 a 80 °C. O controle da temperatura é de grande importância particularmente para cultura de células. O limite superior depende do efeito causado pela temperatura nos constituintes vitais dos organismos, exemplo: proteínas e ácidos nucléicos são destruídos na faixa de temperatura de 50 a 90 °C.

e) esterilização do meio: os ingredientes do meio de cultura devem ser controlados por um cuidadoso programa de garantia da qualidade. Entretanto, na maioria dos casos a esterilização é necessária, três métodos são essencialmente usados:

- esterilização contínua em larga escala;
- esterilização “*in situ*” por calor para pequenos lotes;
- esterilização por filtração para produtos sensíveis ao calor.

## **Recuperação e purificação de produtos biotecnológicos**

A separação e a purificação do produto são setores críticos no projeto de uma planta de fermentação. O design do sistema de recuperação do produto abrange produtos intracelulares e extracelulares produzidos por microorganismos e células de mamíferos em caldo de fermentação:

a) produtos extracelulares em larga escala: as tecnologias para recuperação de produtos extracelulares consistem de operações unitárias convencionais como filtração a vácuo, cristalização, extração líquido-líquido, precipitação e destilação.

b) produtos recombinantes: produtos terapêuticos recombinantes podem ser intra ou extracelular dependendo do microorganismo produtor. Para produtos mais complexos como proteínas intracelulares as instalações de recuperação incluem rompimento celular, remoção dos debrís (destroços celulares), lavagem e recuperação, concentração do produto, purificação e esterilização do produto final.

A recuperação e purificação de produtos (proteínas) de caldos de fermentação envolve um grande conhecimento das operações unitárias. A complexidade destas operações é agravada pela alta sensibilidade das proteínas ao calor e agitação.

Métodos típicos para o isolamento e purificação de produtos recombinantes incluem:

- \*Rompimento celular: o produto de interesse encontra-se dentro das células; o objetivo do rompimento celular é libertar este produto para posterior separação. Em geral, é realizado por meios mecânicos: homogeneizadores, moinhos de bolas ou por impacto com líquidos em alta pressão. Outros métodos usando som, mudanças de pressão ou temperatura e métodos químicos também podem ser empregados. A separação do produto dos destroços celulares (debrís) após o rompimento é usualmente realizado por centrifugação.
- \*Ultrafiltração: muito utilizada para a recuperação e purificação de proteínas. Os principais usos da ultrafiltração são: concentração de proteínas; retirada de sais da solução contendo o produto por diafiltração; retirada de pirogênicos das soluções tampão usadas no processo.

- \* **Eletrólise:** utilizada para remoção de sais, ácidos e bases dos caldos de fermentação. A separação ocorre pela aplicação direta de uma corrente elétrica utilizando membranas de troca alternando ânions e cátions.
- \* **Centrifugação:** são comumente usadas para cultura de células em operações de remoção dos *debris* e lavagem dos pellets. Utiliza-se centrifugas de disco e centrifugas decantadoras.
- \* **Cromatografia:** é a principal técnica para a purificação final de proteínas. A separação cromatográfica pode ocorrer por várias formas dependendo da afinidade. Existem essencialmente duas formas básicas de cromatografia: cromatografia por partição (como filtração em gel) e a cromatografia de adsorção (exemplo, troca iônica ou por afinidade). A *gel filtração* também chamada de peneira molecular separa moléculas com base no tamanho. É uma técnica de baixa capacidade e não aplicável a grandes volumes. Na *cromatografia por adsorção* o produto se liga a uma matriz no leito e é subsequentemente eluído pela mudança na composição do tampão. As formas mais comuns de separação incluem a cromatografia por troca iônica (que separa proteínas com base nas cargas eletrostáticas) e a cromatografia por afinidade (que separa o produto ou remove as impurezas por meio de atrações bioespecíficas entre as moléculas e os ligantes no gel ou resina).

### **Soluções utilizadas nos passos de purificação**

As soluções requeridas durante os passos de purificação devem ser filtradas. No preparo de soluções tampão pode ser requerido a utilização de água para injetáveis. Em sistemas de cultura de células quando endotoxinas não são produzidas na cultura é recomendado o preparo de todas as soluções tampão com água de injetáveis prevenindo assim introdução de endotoxinas que terão que ser posteriormente removidos por cromatografia. Em sistemas microbianos onde endotoxinas são produzidas (exemplo: *E. coli* → lipopolissacarídeos) a água de injetáveis não se faz necessária até o estágio onde os pirogênicos são reduzidos a baixos níveis ou efetivamente eliminados.

#### **1.1.3 Processos baseados em extração de substâncias de matrizes vegetais e animais**

O método de extração de substâncias naturais (plantas e animais) foi a principal fonte de drogas nos anos 1930, porém foi sendo gradativamente substituído por rotas sintéticas de produção.

Os métodos extrativos ressurgem atualmente em técnicas de extração relacionadas a área de biotecnologia onde organismos modificados ou especialmente desenvolvidos são cultivados e produzem um produto desejado que é recolhido ou extraído para posterior processamento.

Existem inúmeros processos para extração de compostos bioativos de produtos naturais, como por exemplo, a extração por maceração, extração por maceração forçada, extração por sólido-fluido, extração por microondas, extração por fluido supercrítico, extração com solvente pressurizado, entre outras tecnologias.

## 1.2. Operações unitárias

Operações unitárias podem ser definidas como uma seqüência de operações físicas necessárias a viabilização econômica de um processo químico. Desta forma pode-se dizer que cada uma das etapas seqüenciais numa linha de produção industrial é, portanto, uma operação unitária e o conjunto de todas as etapas compõem um processo unitário.

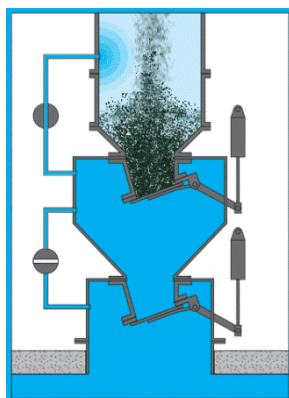
### - Fluxogramas de processo

#### 1.2.1 Sistemas de armazenamento de líquidos

Os materiais a serem adicionados a sistemas reacionais podem estar presentes na forma sólida, líquida ou gasosa. No entanto, a forma mais fácil de se manipular é a líquida e conseqüentemente os materiais são utilizados na forma líquida sempre que possível. Se este não for seu estado natural em condições ambientes, os materiais podem ser transformados em líquido pela fusão e mais comumente pelo preparo de soluções em solventes adequados.

Os líquidos usados em reações podem ser divididos em 3 categorias:

- Solventes: permite a mistura e reação com o reagente criando uma mistura móvel que pode ter a temperatura controlada por transferência de calor com a superfície de contato.
- Reagente: composto ativo usado para reagir com outros materiais para sintetizar um composto intermediário ou uma molécula final. O uso de reagentes líquidos é em geral desejável pela facilidade de serem transportados e adicionados ao reator sob condições controladas.
- Catalisador: são em geral empregados em pequenas quantidades. O manuseio em pequenas quantidades pode trazer certas dificuldades: é fácil de ser dispensado em quantidade correta em laboratório (capelas de exaustão), mas sua manipulação segura em reatores deve ser realizada por dispositivos especiais (air lock valve ou charge flask arrangement).



**Figura 5** – Airlock valve (<http://www.nationalconveyors.com/ash/ash-handling/system-components/double-dump-gate-airlock-valves/index.html>)

Os líquidos são manuseados em tambores se o produto for empregado em pequenas quantidades ou com curto prazo de validade. Se o material é usado em grandes quantidades, este é transportado em caminhões tanque e armazenados em tanques de armazenagem. Os líquidos entregues em grandes quantidades por caminhões tanque devem ser apropriados para o uso no processo apresentando pureza, concentração e correta composição química. É necessário conhecer os critérios de qualidade e certificados de conformidade do fornecedor (validação de fornecedores) ou retirar uma amostra do tanque de transporte e analisar seu conteúdo antes do recebimento. Uma alternativa quando as análises são demoradas e a companhia de transporte cobra multa por dias parados, é necessário a criação de um tanque de estocagem para quarentena do produto onde este deve ficar armazenado sem entrar em contato com outros lotes até a liberação pelo setor de controle de qualidade, que após os testes pode aprovar o lote liberando-o para o consumo ou rejeitar o lote retornando-o para o distribuidor.

Líquidos são transportados para o processo através de bombeamento direto do tanque ou tambor de armazenagem para o sistema de reação ou para o tanque de adição intermediário como, por exemplo, tanque de aquecimento que permite a determinação mais exata da quantidade e controle da razão de adição. Alternativas para o bombeamento incluem vácuo ou mudanças de pressão, porém, estes métodos não são comumente utilizados por questões de segurança.

### **1.2.2 Sistema de armazenamento de sólidos**

Sólidos são mais comumente usados em processos como reagentes, mas também podem ser utilizados como catalisadores, agentes de purificação como carvão ativado, ou partículas sementes em processos de cristalização. O material sólido é mais comumente armazenado em sacos, tambores plásticos ou barrilhetes de papelão.

A mais importante consideração durante sua manipulação é a segurança, conteúdo dispensado na quantidade requerida e a descarga deste dentro do reator.

Operações manuais de carga tem sido o meio principal de transferência de material, mas tem sido considerado inadequado por causar riscos de exposição dos operadores aos produtos químicos no interior dos reatores, e também pelo risco de exposição do processo a contaminação cruzada pelas atividades desenvolvidas nos arredores que em muitos casos, é inadmissível.

Os métodos atuais envolvem a criação de uma área protegida para o carregamento do material, ou a transferência direta do material ao reator utilizando um alimentador ou por reservatório intermediário. Estes reservatórios intermediários podem mover-se ao local de acoplamento e permitir a descarga fechada ao sistema reator. Válvulas tipo borboleta ou sistemas de engate rápido são as formas mais comuns de fazer o acoplamento entre o recipiente transportador e o reator, sistemas que permitem o manuseio de materiais muito ativos com elevada segurança e assegurando mínima contaminação do processo.

### **1.2.3 Técnicas de separação líquido-líquido**

Em alguns estágios de reação ou purificação durante a síntese de algum composto se faz necessário a separação de um líquido de outro. Existem duas técnicas principais disponíveis para esta operação, uma envolvendo calor e a outra usando as propriedades dos líquidos para promover a separação.

- processos térmicos: são comumente utilizados para a remoção de subprodutos de reação como água ou operações onde técnicas de evaporação é o método mais efetivo e eficiente para a separação. Pode ser por estagio simples como destilação flash ou por métodos envolvendo destilação fracionada. Um problema relacionado a processos térmicos é que estes podem resultar na degradação de produtos sensíveis ao calor. Para minimizar este problema, tem-se realizado a destilação a pressão reduzida (sistemas de bombas de vácuo) que permite a evaporação a temperaturas reduzidas.

- processo não térmicos: relativamente comum em processos onde adiciona-se um líquido ao processo em que as impurezas ou em que o produto é preferencialmente solúvel. O líquido adicionado é imiscível ao meio do processo formando duas fases que podem ser posteriormente separadas por diversas técnicas. Este processo é comumente realizado com água ou soluções aquosas e é conhecido por lavagem.

Em plantas de grande produção, técnicas mecânicas como centrífugas decantadoras, centrífugas de disco multiplacas ou extração líquido-líquido contra-corrente são dispositivos que podem ser utilizados pra aumentar a eficiência de separação.

### **1.2.4 Cristalização**

Muitos processos de síntese envolvem o isolamento de um estágio sólido que pode ser um estágio intermediário, um subproduto ou mais comumente o ingrediente ativo final. A obtenção da forma sólida pode ser conseguida por diversas vias:

- cristalização por resfriamento;
- cristalização por evaporação/concentração e resfriamento;
- precipitação por reação ou mudanças de pH;
- precipitação ou cristalização por mudança de solvente.

A operação de cristalização pode ser realizada em reatores padrão ou ligeiramente modificados. É necessário o fornecimento de agitação controlada e moderada de forma a não causar danos aos cristais e boa transferência de calor são as principais recomendações onde a razão de adição do precipitante ou o resfriamento permite a obtenção de cristais com forma e tamanho ideais. De forma a promover a desejada forma do cristal, materiais semente para o tipo desejado de cristal pode ser adicionado no correto estágio do processo para iniciar a cristalização na forma apropriada.

A formação do cristal é um passo muito sofisticado pois o crescimento do cristal tem muita importância especialmente na estrutura da forma inicial do produto que pode demandar de operações secundárias, como cominuição ou granulação para chegar a forma desejada do produto. Muitas operações de cristalização são realizadas em bateladas. Entretanto, se a demanda de produção requerida for de grandes quantidades ou o perfil de distribuição de forma/tamanho de um produto específico são requeridas operações de cristalização contínuas pode ser empregada.

### **1.2.5 Técnicas de separação sólido-líquido**

Uma vez que um sólido é produzido, este necessita ser separado do líquido ou solução mãe.

A separação de um sólido de um líquido geralmente envolve alguma forma de filtração sendo que as técnicas de sedimentação não se aplicam na rotina da indústria farmacêutica.

A filtração envolve a criação de um meio pelo qual o líquido pode passar, mas o sólido fica retido. Uma vez que o meio é formado, uma força motriz é necessária para promover o fluxo do líquido, uma forma para geração da força motriz é por aplicação de vácuo, gás pressurizado, pressão mecânica ou força centrífuga. Uma outra forma de diferenciar o tipo de filtro é a quantidade de sólido envolvido ou se é o subproduto ou produto final que será removido.

\* Filtros: Impurezas sólidas em pequenas quantidades em torno de 10 quilos podem ser removidas usando cartuchos, filtros de mangas ou filtros multiplacas.

Filtração por folha fina em filtros tipo Nutsche (versão industrial do funil de Buchner) é uma unidade comum que tem se desenvolvido grandemente. A forma original, composta por um filtro de caixa aberta que usando vácuo na parte inferior da caixa para direcionar o filtrado através do meio filtrante ou tecido. Uma grande vantagem deste sistema é que o nível de vácuo que pode acabar gerando limitada força motriz.

Ocasionalmente tanto a pressão como o vácuo são usados para gerar a força motriz, mas é comumente encontrado que o aumento da força motriz acima de 3 bar tem pequeno benefício na taxa de filtração devido a compressão da torta de filtração e fechamento da rota pela qual o filtrado pode passar.

A pressão é mais comumente gerada por nitrogênio pois os solventes são tipicamente inflamáveis e o nitrogênio também garante uma atmosfera inerte.

Existem outros tipos de filtros que utilizam diferentes princípios para apresentação do elemento filtrante e força motriz por pressão para separar sólidos e líquidos e descarga de sólidos. Dentre eles pode-se citar filtros rotatórios a vácuo, filtros de tubo, filtros de disco e filtros de esteira, mas estes não são comumente empregados na indústria farmacêutica sendo usados somente para aplicações especializadas.

\* Centrífugas: Estes dispositivos geram uma força centrífuga que conduz o líquido através de um meio de separação retendo o sólido. Existem 4 tipos principais de centrífugas:

- *centrífuga de eixo vertical com descarga superior pela remoção do cesto*: é um tipo tradicional e usado comumente em pequena escala. O principal problema é a exposição do operador enquanto esvazia o cesto e o risco de contaminação cruzada em processo aberto.

- *centrífuga de eixo vertical com descarga inferior por facas*: permite que o sólido contido no cesto seja removido por facas ou garfos que retiram o sólido do cesto que é coletado através de uma calha na base da máquina.

- *centrífuga de eixo horizontal com descarga por descolamento*: esta unidade tem como vantagem sobre as centrífugas verticais por poder girar a altas rotações e desta forma criar elevada força  $g$  ou força que conduz para a separação do líquido. A descarga do sólido é similar a que ocorre na remoção por facas.

- *centrífuga horizontal com descarga por inversão*: é a mais desenvolvida atualmente. Tem como benefício elevada força  $g$  para separação mas a torta é removida pela inversão do filtro de tecido. Algumas centrífugas mais modernas são controladas automaticamente com ciclos de enchimento, centrifugação, lavagem e descarga.

### **1.2.6 Secagem**

A etapa final para a maioria dos processos de obtenção de compostos ativos a secagem do produto intermediário ou final. A secagem remove qualquer solvente residual do sólido. É realizada para produzir um pó fino e de boa fluidez



que pode ser facilmente manuseado em etapas de processamento secundário. É uma alternativa se o sólido é um intermediário para um processo subsequente que envolve o uso de diferentes solventes. A secagem reduz o nível de umidade do solvente a níveis aceitáveis, usualmente inferiores que 1% p/p do solvente presente.

Os secadores podem ser classificados em 2 principais tipos: direto e indiretos. Em um secador direto, o ar ou mais comumente nitrogênio é aquecido e passa pelo sólido. Um exemplo deste tipo de secador é o secador de leito fluidizado. Esta unidade usa uma coluna que é carregada manualmente ou por gravidade da unidade de filtração ou centrifugação. A coluna tem uma base perfurada e quando colocada no secador de leito fluidizado, o fluxo de ar aquecido passa pelo sólido fluidizando-o e evaporando o solvente. O gás que sai do sistema é filtrado usualmente por um ciclone ou um sistema de filtros de manga de forma a prevenir perdas do produto. Apesar de ser uma unidade relativamente de baixo custo não é a primeira escolha por diversas razões:

- elevadas perdas de compostos orgânicos voláteis e custo elevado com sistemas para reciclagem do nitrogênio;
- elevado risco de cargas eletrostáticas;
- necessita efetiva filtração do ar aquecido para não introduzir contaminação ao sistema;
- manipulação aberta da torta não fornece um sistema contendor particularmente para produtos muito ativos;

Por estas razões, secadores indiretos ou sistemas fechados tem sido utilizados em substituição aos secadores direto.

Muitos produtos farmacêuticos tendem a ser termosensíveis necessitando em alguns casos ser secos sob vácuo que permite a evaporação do solvente a temperaturas reduzidas.

O princípio fundamental dos secadores indiretos é fornecer uma superfície aquecida de forma a garantir uma boa transferência de calor desta superfície para o sólido, enquanto mantém vácuo sobre o sólido para vaporizar eficientemente o solvente. Existem varias configurações para este sistema e que podem ser classificadas pela maneira com que se realiza a transferência de calor:

- sem agitação: o secador de bandeja a vácuo é um exemplo desta categoria ainda em uso na rotina. O material sólido é colocado nas bandejas em finas camadas e colocado em prateleiras aquecidas na câmara de vácuo onde o calor e o vácuo são aplicados para evaporar o solvente. Este secador não é muito eficiente e necessita de um longo período de tempo para secar o produto devido a falta de agitação e crostas secas são formadas porque não tem agitação para quebrar os aglomerados formados durante a secagem. O grande problema deste tipo de secador é a grande desordem necessária para o enchimento e recolhimento do pó das bandejas requerendo equipamentos para a proteção tanto do operador quanto do produto. É muito popular em laboratórios de pesquisa e desenvolvimento devido a sua flexibilidade como, por exemplo,

quando a agitação mecânica sobre o produto pode causar danos a forma e tamanho do cristal.

- secador de bandeja a vácuo com eixo vertical: este tipo de secador conhecido como secador de pás, é mais utilizado na produção de compostos ativos. Consiste de uma câmara horizontal cilíndrica que é envolvida externamente por parede encamisada ou serpentina para aquecimento e resfriamento. Na parte inferior o secador é equipado com pás de rotação lenta que move os sólidos homogeneizando-os e permitindo uma maior troca térmica entre o sólido e a superfície aquecida. Os secadores de eixo horizontal apresentam grande área superficial por razão de volume e são mais eficientes resultando em pequenos tempos de secagem.

- secador a vácuo com eixo vertical: existem uma grande variação de secadores a vácuo agitados com eixo vertical, a maior diferença entre eles é a razão entre o diâmetro e a profundidade do secador. Secadores de diâmetros pequenos também referidos como secadores de panela são mais populares. Uma variante deste utiliza um agitador especialmente desenvolvidos que fornece um eficiente regime de mistura resultando maior transferência de calor e maior eficiência de secagem.

Quando a profundidade do secador excede o diâmetro, o secador é referido como secador tipo cone. Secadores de cone profundo são equipamentos internamente com um par de parafusos rotatórios que realizam 3 funções: movimentam o pó da parede para o centro para transferência de calor horizontal e vertical, desobstrução, facilidade relativa de limpeza com solvente e fornecimento para vários tamanhos de processamento.

### **1.2.7 Finalização do produto**

Até pouco tempo atrás, as substâncias ativas eram simplesmente empacotadas após a secagem em barrilhetes de papelão e transportadas após o controle de qualidade diretamente para a planta de operações secundárias. Operações de finalização como mistura, cominuição ou moagem e granulação eram em geral realizadas. Entretanto com a mudança no perfil das indústrias produtoras de substâncias ativas, o uso final do produto ser para uma finalidade diferente ou uso por grupo que produz os mesmos tipos de produtos farmacêuticos, ou o produtor da substância é uma empresa diferente da empresa farmacêutica que produz os produtos secundários (formas farmacêuticas). Nestes casos, existe o aumento da necessidade de fornecer operações de finalização para produzir um produto com características físicas específicas e correta composição química.

### **1.2.8 Empacotamento**

O empacotamento final das substâncias ativas (matérias primas) é realizado em ambiente controlado para proteção do produto e do operador de

exposição ao material ativo. A maioria das matérias primas são sólidas e empacotadas em sacos ou tambores. Um pequeno número de produtos é apresentado na forma líquida e estes são armazenados em reservatórios apropriados enchidos manualmente ou por sistemas automatizados.

### 1.2.9 Recuperação de solvente

Os solventes são amplamente utilizados na produção de matéria prima (substâncias ativas) com funções como diluição da concentração de um reagente e mobilidade permitindo eficientes transferências de calor e massa.

O solvente utilizado num processo pode ser recuperado para o uso no mesmo processo que o gerou. A recuperação do solvente pode ser realizada em bateladas ou mais comumente se grandes volumes em plantas contínuas de recuperação.

Muitos solventes recuperados resultam em resíduos, que requer posterior tratamento sendo o mais comum a incineração.

### 1.2.10 Métodos de produção e considerações

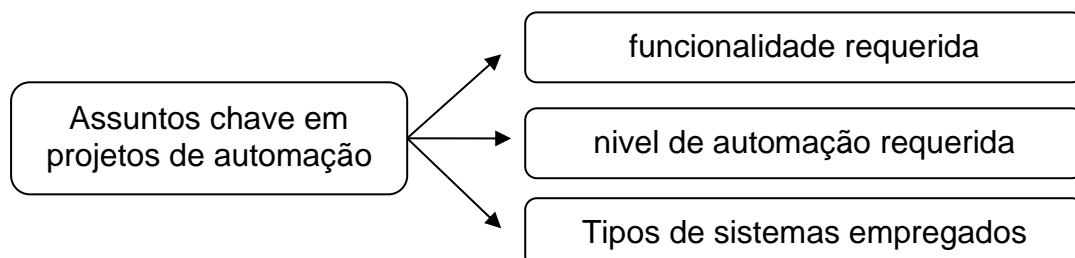
#### → Produção

A produção farmacêutica é na maioria das vezes realizada em batelada por várias razões, sendo que as principais são rastreabilidade do produto, validação e assuntos regulatórios, mas entre outras incluem operação de escala, requerimento de flexibilidade de operação, otimização do processo ou desenvolvimento de tecnologia.

#### → Automação e controle

Sistemas de automação trazem grandes benefícios que justificam o investimento, por exemplo:

- aumenta os níveis de segurança;
- possibilidade de aplicar estratégias sofisticadas de controle;
- produto com consistente qualidade;
- utilização mais eficiente de materiais e redução de resíduos;
- obtenção de informações oportunas e relevantes.



A maioria das indústrias farmacêuticas de produção primária pode ser classificada em produção contínua ou por batelada.

As operações em batelada podem geralmente ser consideradas mais dispendiosas que os outros tipos de processos. Processamento por batelada envolve modificações seqüenciais nas condições de processo através de regime predefinido antes que as condições de regime constante sejam estabelecidas.

A funcionalidade requerida para um sistema de automação vai depender principalmente dos objetivos do processamento e o método de operação proposto.

O sistema de controle de processo deve ser habilitado a reportar o impacto de mal funcionamento ou desvios do processo sobre as outras atividades correntes. Qualquer desvio no perfil esperado (ocorrências distintas) o operador deve ser informado e ter em mãos um apropriado plano de ação. As mensagens de alerta para o operador podem ser por:

- alarmes críticos gerados quando existe risco para o equipamento ou pessoal;
- alarmes de processo causados por desvios nas condições esperadas;
- eventos que levam o operador a esta ciente das ações que devem ser tomadas.

### **1.3. Princípios de *Lay-out* das instalações de produção de matérias primas**

Muitos exemplos de desenvolvimento sem planejamento pode ser visto nas indústrias farmacêuticas ao redor do mundo.

As instalações de produção crescem em muitos casos de maneira totalmente descontrolada com base em prioridades momentâneas sem pensar no futuro. O resultado é uma total desordem na instalação levando a operações ineficientes, riscos potenciais, questionável uso da terra e custos expensivos para o desenvolvimento futuro do local.

Dois tipos de desenvolvimento podem ser considerados. Desenvolvimento de áreas verdes (***greenfield sites***) usa terreno onde nunca existiu desenvolvimento comercial. As plantas projetadas para estes locais não precisa ser restrita a construções prévias e operações existentes. Os desenvolvimentos de locais abandonados ou desativados (***brownfield sites***) pode, entretanto, apresentar algumas restrições devido as operações existentes ou passadas e a liberdade do projeto pode ser reduzida.

Em ambas circunstâncias, durante o estágio de planejamento, é necessário revisar os impactos do novo desenvolvimento no futuro local.

Todos estes princípios são igualmente aplicados para as instalações de produção secundária.

### → **Considerações gerais:**

Na indústria farmacêutica, o terreno local pode ser utilizado para produção primária, produção secundária, pesquisa e desenvolvimento, armazenagens e distribuição ou administração e atividades de escritório. Um simples local pode abrigar várias destas atividades.

#### \* **Greenfield sites (espaços verdes)**

É um terreno usado para descrever um terreno onde ainda não houve desenvolvimento, em área urbana ou rural, que pode ser usado no momento para agricultura, paisagismo, ou área verde (Figura 6). Em contraste aos terrenos industriais (*brownfield*) que é uma área onde tem sido desenvolvidas atividades como posto de gasolina, estacionamento pavimentado, área de demolição, os espaços verdes podem ser áreas de livre acesso como campos abertos ou lotes urbanos ou de acesso restrito, propriedades mantidas fora do alcance do público por meio de entidade pública ou privada.

Ao selecionar o terreno deve-se levar em consideração sua localização geográfica com atenção aos sistemas de rodagem (rodovias), comunicação, portos e aeroportos, disponibilidade de trabalhadores especializados e desenvolvimento adjacentes.

Requerimentos ambientais especiais e informação completa sobre disponibilidade e capacidade do serviço público (água, esgoto, luz, telefonia, gás, etc) devem ser avaliados.

Análise topográfica e inspeções geotécnicas para determinar as características do terreno e inspeção para contaminação do solo também são necessárias e devem ser obtidas antes da compra do terreno.

Projeto conceitual: pode ser dividido em duas partes. A primeira parte envolve a infra-estrutura do local:

- edifícios para administração e escritórios;
- vestiário, refeitório para operadores e funcionários;
- laboratório para testes e controle de qualidade;
- oficinas de engenharia e estoques;
- armazenagem geral;
- geração de utilidades (vapor, etc);
- portaria e segurança;
- ruas, iluminação pública e estacionamento;
- nivelamento e paisagem (aparência, arquitetura, etc).

A segunda parte abrange a produção da indústria. Esta segunda parte inclui tipicamente:

- reator principal e instalações de processos;
- unidades produtoras de potencial risco;
- unidades com ambiente controlado;
- tanques e silos de armazenagem de matéria prima;
- unidade de tratamento final de efluentes;
- salas de produção;
- sala de comando e transformadores.

A divisão do projeto em duas partes pode ser muito vantajoso comercialmente pois a infra-estrutura é de responsabilidade de engenheiros civis e de edificações e a unidade produtora a cargo de engenheiros de processo.



**Figura 6** – Exemplos de *greenfield sites*.

\* ***Brownfield sites*** (áreas abandonadas ou em desativação)

Áreas previamente utilizadas para propósitos industriais ou certos usos comerciais. São áreas industriais abandonadas ou em desativação e construções comerciais disponíveis para reutilização. Em geral, o solo pode estar contaminado por baixas concentrações de resíduos químicos ou poluentes, mas apresenta potencial para ser reutilizado uma vez que esteja descontaminado (Figura 7).

No caso do ***brownfield sites*** o problema é que o projeto estará limitado pela estrutura existente, o projeto de equipamentos adicionais deve levar em

consideração as utilidades existentes e os impactos das operações de produção no prédio.

Similar ao descrito para os **greenfield sites** deve-se prever as necessidades de utilidades públicas.

As considerações no layout devem incluir:

- edifícios de processo;
- salas de controle;
- unidades de geração de utilidades;
- silos e tanques para armazenamento;
- salas de comando e transformadores;
- armazéns;
- escritórios e comodidades para operadores (vestiários e refeitórios).



**Figura 7**– Exemplos de *brownfield sites*.

#### **1.4. Boas práticas de fabricação**

A produção de qualquer produto farmacêutico esta sujeita a regulamentos que variam de acordo como pais em que o produto é obtido. No caso dos compostos ativos a principal agência regulatória nos Estados Unidos é o FDA (Food and Drug Agency) e no Brasil a fiscalização é realizada pela ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária).

As boas práticas de produção para produtos farmacêuticos esta preocupada com o processo de produção, com equipamentos e as instalações

onde estes são produzidos, buscando proteger o produto de qualquer falha que possa causar perigo ao paciente.

#### **1.4.1 Conceito de qualidade integral**

O conjunto de etapas pelas quais passa um produto, desde sua concepção até sua retirada do mercado encerrando seu período de produção e comercialização é conhecido como ciclo de vida.

Estágios do ciclo de vida do produto → todas as fases na vida de um produto, desde o desenvolvimento inicial, passando pela comercialização até a descontinuação do produto.

Resume-se em quatro etapas:

- o desenvolvimento farmacêutico;
- a transferência de tecnologia;
- a fabricação comercial;
- a descontinuação do produto.

Tendo em conta a influência de uma etapa sobre a outra, falar de qualidade de um produto somente tem sentido se aplicada a todo o seu ciclo de vida.

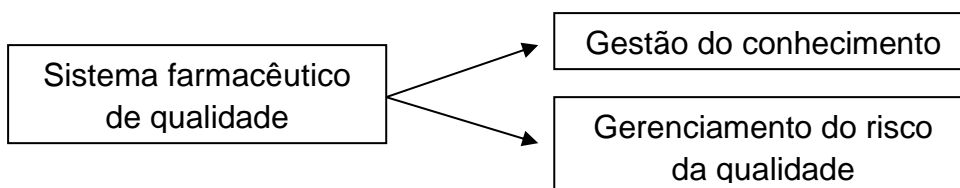
O objetivo é conceber um produto capaz de satisfazer as necessidades dos pacientes e os requisitos que haviam sido especificados, tanto físico-químicos quanto farmacológicos, e fabricado segundo um processo em que as etapas e operações possuam uma base científica. A obtenção do produto projetado deve ser baseada em parâmetros de processo adequados, mensuráveis e controláveis (qualidade de fabricação e de controle). O processo assim proposto será dotado de robustez.

Em resumo, deve-se:

- definir o perfil do produto com relação a qualidade, segurança e eficácia;
- identificar os atributos críticos de qualidade do produto;
- identificar os parâmetros e especificações de qualidade dos ingredientes ativos e excipientes;
- determinar um processo de fabricação adequado;
- identificar os atributos dos materiais e dos parâmetros críticos do processo;
- identificar uma estratégia de monitorização e controle dos parâmetros críticos;
- determinar as relações funcionais entre atributos materiais e parâmetros de processo para os atributos críticos de qualidade;



### 1.4.2 ICH Q10 – Sistema Farmacêutico da Qualidade



Gestão do conhecimento: é o conhecimento do produto e do processo que deveria ser gerenciado a partir do desenvolvimento, durante a vida comercial do produto e até, incluindo a interrupção e a retirada do produto do mercado. Por exemplo, as atividades de desenvolvimento utilizando abordagens específicas fornecem o conhecimento para a compreensão do produto e processo. A gestão do conhecimento é um procedimento sistemático para a aquisição, análise, armazenamento e disseminação de informações relacionadas aos produtos, processos de fabricação e componentes.

Gerenciamento do risco da qualidade: é parte integrante de um sistema eficaz de qualidade farmacêutica. Ela pode fornecer um procedimento propositivo para identificação, avaliação científica e controle de riscos em potencial a qualidade. Ela facilita a melhoria contínua do desempenho do processo e da qualidade do produto ao longo do ciclo de vida do mesmo, cujos princípios são fornecidos pelo guia ICH Q9 (Gerenciamento do risco de qualidade).

#### Referências

BENNETT, BILL; COLE, GRAHAM. **Pharmaceutical Production - An Engineering Guide**, Institution of Chemical Engineers, 2003, 457 p.

ICH Q10 – **Pharmaceutical Quality System**, 2008.