



Universidade de Aveiro Departamento de Química
Ano 2015

ANA PATRÍCIA

FERNANDES ARÊDE

**Análise da viabilidade de adaptação de uma unidade
de síntese química para a produção de antibióticos**



ANA PATRÍCIA

FERNANDES ARÊDE

**Análise da viabilidade de adaptação de uma unidade
de síntese química para a produção de antibióticos**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química, realizada sob a orientação científica da Doutora Dália Maria Dias Barbosa, responsável pelo Departamento de Investigação e Desenvolvimento da Cipan e da Doutora Maria Inês Purcell de Portugal Branco, Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho à minha família, namorado, amigos e todos os que contribuíram para a pessoa que sou.

O júri

presidente

Doutor Carlos Manuel Silva

Professor Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutor Francisco Avelino da Silva Freitas

Professor Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Dália Maria Dias Barbosa

Responsável pelo Departamento de Investigação e desenvolvimento da AtralCIPAN

agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus pais pela possibilidade que me deram em tirar um curso superior.

Agradeço à CIPAN SA pela oportunidade e por disponibilizar as suas instalações para a realização desta tese, que acredito que venha a ser bastante importante para a minha vida profissional, em especial ao Eng. Manuel Fernandes, à Dr.^a Dália Barbosa por todo o apoio e desafios que me proporcionou, à Eng. Ana Teixeira por toda a disponibilidade e por ter sido a minha grande motivação para o futuro próximo como engenheira química, ao Dr. Ricardo Figueiredo por sempre me ter orientado na realização do trabalho e ao João Manso pela excelente companhia de gabinete. A todo o restante pessoal do departamento de engenharia, a vossa ajuda foi muito importante, obrigada.

Agradeço também na Universidade de Aveiro à Dr.^a Inês Portugal, pela orientação científica, pela força transmitida e por toda a disponibilidade demonstrada neste percurso.

Por fim, não poderei deixar de agradecer ao meu namorado, Frederico Relvas, pelo apoio incondicional nos momentos mais difíceis desta jornada. Aos meus amigos, Cristofe Fonseca, Tânia Cordeiro, Joana Cordeiro, Ana Martins, Marta Reinas e Sérgio Santos, por terem feito parte desta longa caminhada de 5 anos. Um obrigado também aos meus irmãos e avós por estarem sempre presentes.

palavras-chave

Indústria farmacêutica, composto A, produção, capacidade de produção, adaptação, análise económica.

resumo

O mercado da indústria farmacêutica, nomeadamente no que diz respeito à produção de ingredientes ativos farmacêuticos (API), é um sector fortemente competitivo e em constante mutação. Neste contexto, a Cipan pretende adaptar a unidade de síntese química para a produção de um outro API, o composto A, alargando assim o seu portfólio de produtos da família das tetraciclina. Por outro lado, rentabiliza a instalação ao recorrer a campanhas alternadas deste API com o que se produzia anteriormente na unidade de síntese química, o composto B. Foram já realizados diversos ensaios de produção de composto A na unidade de síntese química da Cipan. No âmbito desta dissertação foram analisados os resultados obtidos nesses testes, tendo sido sugeridas diversas alterações quanto à utilização de equipamentos e à estratégia de produção. Estas alterações, caso sejam implementadas, possibilitarão a redução do tempo de produção de X dias para Y dias com produção contínua de API por campanha. Identificaram-se os investimentos necessários efectuar para implementação das alterações propostas e realizou-se um pré-estudo de viabilidade económica. Esta análise envolveu uma estimativa dos gastos em matérias-primas, consumos energéticos, custos de recuperação de solventes e de mão-de-obra. Foram ainda analisadas as possibilidades de preparar o catalisador nas instalações da Cipan e de recuperar as águas-mãe do segundo passo de síntese, de forma a aumentar o rendimento do processo. O estudo permitiu concluir que tanto a recuperação das águas-mãe como a preparação do catalisador permitirão reduzir o preço de produção de API em cerca de 7%. Com base neste trabalho concluiu-se que a unidade de síntese química da Cipan tem capacidade para produzir o API com um custo mínimo de xxx €/kg, por campanha.

keywords

Pharmaceutical industry, compound A, production, production capacity, adaptability, economic viability.

abstract

Pharmaceutical industries are highly competitive and the market is in constant change, in particular concerning the production of active pharmaceutical ingredients (API). In this context, Cipan intends to adapt the chemical synthesis unit for the production of another API, namely compound A, extending its portfolio of tetracycline family products. On the other hand, it allows the production of this API in alternating campaigns with compound B (previously produced in the unit) and improving the plant's profitability.

The present study was based on the batch records previously performed in the chemical synthesis unit. The results obtained were analysed and several changes have been suggested, in particular regarding the use of some equipment and the production strategy. These modifications, if implemented, will reduce the production time from X days to Y days considering continuous campaigns of API. The investments required to implement the suggested alterations were analyzed and an economic viability study was performed. The analysis included the costs associated with the raw materials and energy consumption, the solvent recovery process and labour costs. The opportunities of preparing the catalyst at Cipan and of recovering the mother liquors from the second step were also analysed. The study concluded that both the recovery of mother liquors and the preparation of the catalyst can reduce the production costs in 7%. Altogether this work has shown that the chemical synthesis unit of Cipan has the capacity to produce the API with a minimum cost of xxx €/kg per campaign.

Índice

Lista de Figuras	III
Lista de Tabelas	V
Nomenclatura.....	VII
Enquadramento	1
1. Introdução	3
1.1. A família das tetraciclinas.....	4
1.2. Composto A.....	6
1.3. Certificação de substâncias farmacêuticas	7
1.4. Análise do mercado do composto A	8
2. Descrição do processo de produção do composto A	13
2.1. Processo de produção segundo os registos	13
1º Passo – Registo de produção da hidrogenação do composto 1 a composto A1	13
2º Passo – Registo da cristalização sob a forma do composto A2	13
3º Passo – Registo da cristalização sob a forma do composto A	14
2.2. Extrapolação dos resultados obtidos nos registos de produção	14
2.3. Equipamento e planeamento da produção	14
2.4. Proposta de alteração da produção em descontínua para contínua.....	15
Alterações no 1º Passo	16
Alterações no 2º passo	17
Alterações no 3º passo	17
2.5. Investimentos e ações necessários realizar nos equipamentos	20
2.6. Especificação dos equipamentos	21
2.7. Elaboração do diagrama do fluxo de pessoas e materiais	21
3. Especificações e Instruções técnicas	23
4. Avaliação Económica	25
4.1. Consumos de energia.....	25
4.2. Mão-de-obra necessária	29

4.3.	Consumos de matéria-prima.....	30
4.4.	Recuperação dos solventes.....	30
4.5.	Estudo da viabilidade da preparação do catalisador x na Cipan.....	32
4.6.	Recuperação do catalisador	34
4.7.	Recuperação do composto A* das águas-mãe de filtração do 2º passo	36
4.8.	Avaliação conjunta de todas as hipóteses analisadas – Comparação dos diferentes cenários.....	37
5.	Conclusões e considerações finais	42
	Referências.....	44
	Anexos.....	46

Lista de Figuras

Figura 1 - Novos agentes antibacterianos para o tratamento de bactérias resistentes aprovados pela FDA, desde 1983 até ao presente [4].	3
Figura 2 – Esquema das várias tetraciclinas obtidas por via fermentativa ou via semi-síntese.	5
Figura 3 - a) Número de unidades de hiclato de doxiciclina vendidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013; b) Receitas (dólares americanos) obtidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013 para o hiclato de doxiciclina [21].	10
Figura 4 –a) Número de unidades do composto A2 vendidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013; b) Receitas (dólares americanos) obtidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013 para o composto A2 [21].	11
Figura 5 - Esquematisação dos 4 cenários de produção do composto A.	37
Figura 6 - a) Preço por quilograma do composto A sem recuperação das águas-mãe. b) Preço por quilograma do composto A com recuperação das águas-mãe.	38
Figura 7 – Percentagem de custos de cada parcela no peso final do composto A.	40
Figura 8 - Percentagem dos custos das matérias-primas utilizadas na produção do composto A.	41

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Conteúdo do Modulo 3 do CTD, para uma substância farmacêutica [13].	8
Tabela 2 – Comparação entre os registos de produção e as propostas de alteração.	19
Tabela 3 – Ações e investimentos necessários realizar na unidade de síntese química.	20
Tabela 4 – Especificações e instruções técnicas das matérias-primas, produtos intermediários e produto final presentes na Cipan.	24
Tabela 5 – Gastos de energia associados aos diversos equipamentos da unidade de síntese química.	27
Tabela 6 – Consumos de vapor por passo.	28
Tabela 7 - Preço da mão-de-obra associada à produção de xxxx' kg de composto A.	29
Tabela 8 – Quantidade e custo das matérias-primas de uma produção de xxxx' kg de composto A.	30
Tabela 9 - Recuperação e destruição dos solventes envolvidos no processo.	32
Tabela 10 – Comparação do preço do catalisador preparado na Cipan ou comprado ao fornecedor.	33
Tabela 11 – Preço da recuperação do catalisador após a primeira campanha de produção.	35
Tabela 12 – Custo do catalisador para a nova campanha de xxxx' kg de composto A.	36
Tabela 13 – Comparação do preço por quilograma dos quatro cenários de produção estudados.	39

Nomenclatura

<i>API</i>	Active Pharmaceutical Ingredients (Ingrediente ativo farmacêutico)	
<i>ASMF</i>	Active Substance Master Files	
<i>BC</i>	Bomba centrífuga	
<i>BV</i>	Bomba de vácuo	
<i>C_p</i>	Capacidade calorífica	<i>J/kg.K</i>
<i>DLF</i>	Secador de camada fina	
<i>DMF</i>	<i>Drug Master File</i>	
<i>DRV</i>	Secador rotativo a vácuo	
<i>DV</i>	Secador a vácuo	
<i>EP</i>	Farmacopeia Europeia	
<i>ET</i>	Especificação técnica	
<i>FC</i>	Filtro centrífuga	
<i>FCE</i>	Filtro cesto	
<i>FDA</i>	U.S. Food & Drug Administration	
<i>FP</i>	Filtro prensa	
<i>GMP</i>	Good Manufacturing Practice (Boas práticas de fabrico)	
<i>H</i>	Hidrogenador	
<i>IT</i>	Instrução técnica	
<i>KFN</i>	Compressor de frio negativo	
<i>KFP</i>	Compressor de frio positivo	
<i>m_{vapor}</i>	Quantidade de vapor necessário	<i>kg</i>
<i>RAP</i>	Reator agitado e pressurizado	
<i>RP</i>	Reator pressurizado	
<i>T</i>	Temperatura	<i>K</i>
<i>TEA</i>	Matéria-prima 1	
<i>USP</i>	Farmacopeia dos Estados Unidos	
<i>λ_{vapor}</i>	Calor latente do vapor	<i>J/kg</i>
<i>P</i>	Potência	<i>W</i>
<i>P(atm)</i>	Pressão do sistema	<i>atm</i>
<i>Q</i>	Calor necessário para aquecer a mistura	<i>J</i>

Enquadramento

A Cipan – Companhia Industrial Produtora de Antibióticos, S.A está integrada no grupo Atralcipan, e tem competências numa área praticamente inexistente em Portugal, a produção de antibióticos, principalmente da família das tetraciclinas, por fermentação e semi-síntese química. Presentemente a Cipan está a equacionar a inclusão do composto A no seu portfólio de produtos. A possibilidade de produzir este produto na Cipan passa pela utilização, em regime de campanha, da unidade de síntese química existente nas instalações da empresa, atualmente destinada exclusivamente à produção de composto B.

O trabalho descrito nesta dissertação surge assim da necessidade de avaliar a viabilidade da produção de composto A na Cipan, com o intuito de rentabilizar a ocupação da unidade de síntese química. Consoante a procura e situação de mercado, a Cipan poderá recorrer a campanhas alternadas dos dois princípios ativos farmacêuticos, aumentando assim a sua competitividade e estando preparada para a volatilidade dos nichos de mercado.

Os principais objetivos da dissertação passaram pela:

- Avaliação económica de campanhas de produção do composto A;
- Definição das estratégias de produção – tamanhos de lotes de intermediários e produto final e o seu respetivo planeamento;
- Análise dos equipamentos mais adequados e dos investimentos necessários para adequar as instalações para a produção do novo API;
- Compilação da informação para a preparação de um DMF (no Inglês Drug Master File) documento essencial para a Cipan se introduzir em mercados regulados (Estados Unidos, Europa e Japão) como produtor de composto A.

O presente documento está estruturado em cinco capítulos. No capítulo 1 é feita uma breve introdução à família das tetraciclinas e suas aplicações e uma análise de mercado. No capítulo 2 é realizada uma breve descrição do processo, das alterações propostas, do planeamento da campanha e dos investimentos necessários realizar. No capítulo 3 apresentam-se as especificações das matérias-primas envolvidas no processo e, no capítulo 4, concretiza-se a avaliação económica do processo. Por fim, no capítulo 5 apresentam-se as principais conclusões do trabalho.

Por questões de confidencialidade, os valores obtidos e os compostos estudados não serão apresentados, sendo estes codificados no decorrer do trabalho.

1. Introdução

A AtralCipan, situada na Castanheira do Ribatejo – Carregado, é um grupo químico-farmacêutico português com implementação internacional, que integra o desenvolvimento e a produção de princípios ativos farmacêuticos (API, do Inglês *Active Pharmaceutical Ingredients*) [1].

A Cipan, constituída a 25 de Janeiro de 1960, surge com a finalidade de produzir as principais matérias-primas para a produção de medicamentos na co-associada Atral, tornando assim o grupo autossuficiente [1]. Em 1965 a unidade fabril iniciou a produção de antibióticos da família de tetraciclina. Desde o início, a Cipan optou por exportar a quase totalidade da sua produção para os EUA, o que implicou a inspeção e aprovação da fábrica pela *U.S Food and Drug Administration* (FDA, um órgão governamental dos Estados Unidos da América com papel fundamental na avaliação e aprovação de novos produtos alimentares e farmacêuticos) [1]. A empresa conseguiu conciliar uma forte presença no mercado norte-americano, com grande poder de compra, com uma presença menos marcada, mas sustentada, em mercados nicho ou periféricos com menor poder de compra, como diversos países da América-latina ou do Médio-Oriente [1], [2].

Relativamente ao mercado mundial de antibióticos este testemunhou, entre 1940 e 1960, um crescimento elevado de novos produtos [3]. Contudo, nos últimos 30 anos, grandes empresas farmacêuticas abandonaram a pesquisa e o desenvolvimento de antibacterianos específicos para o tratamento de bactérias resistentes gram-negativas, tendo-se assistido a um decréscimo do número de novos produtos, desde 1983 até ao presente como se pode observar na Figura 1 [4].

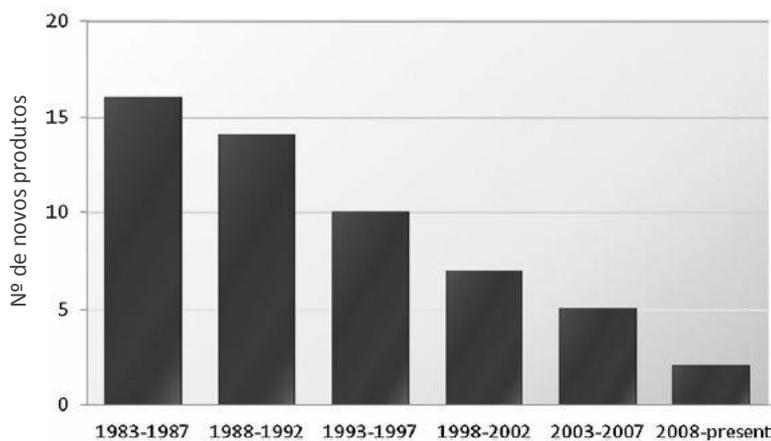


Figura 1 - Novos agentes antibacterianos para o tratamento de bactérias resistentes aprovados pela FDA, desde 1983 até ao presente [4].

2. Descrição do Processo

O decréscimo do número de novos agentes antibacterianos prende-se com o estabelecimento de normas rigorosas no que diz respeito à introdução de novos antibióticos, nomeadamente no que concerne à sua toxicidade, farmacocinética, estabilidade e pureza [3],[4]. No entanto, o aparecimento de estirpes bacterianas ultrarresistentes e o facto de doenças provocadas por bactérias Gram-negativas serem cada vez mais difíceis de tratar, cria uma forte necessidade de desenvolvimento de novos princípios ativos específicos [4].

A Cipan, como já referido, investiu fortemente na pesquisa e desenvolvimento de princípios ativos da família das tetraciclinas, apresentando-se seguidamente esta família de antibióticos detalhadamente [1].

1.1. A família das tetraciclinas

Os antibióticos da família das tetraciclinas são compostos químicos cujo nome “tetraciclina”, deriva do seu núcleo naftacénico (i.e, um conjunto de quatro anéis ligados entre si), diferindo quimicamente no número e tipo de grupos substituintes [5]. Regra geral, são compostos cristalinos de cor amarela, sem cheiro, sensíveis à luz e solúveis em meio aquoso ácido ou básico [5],[6].

As tetraciclinas foram descobertas como produtos de fermentação de bactérias *Streptomyces aureofaciens*, sendo a clorotetraciclina a primeira a ser comercializada, pelos laboratórios Lederle em 1948 (Figura 2, I) [4],[5]. O segundo membro da família a ser comercializada foi a oxitetraciclina (Figura 2, II) descoberta pela companhia Charles Pfizer e introduzida no mercado em 1950 [5],[7].

Em 1953 a equipa Wood-Pfizer, sintetizou quimicamente a tetraciclina (Figura 2, III) por processos catalíticos de hidrogenação do grupo 7-cloro da clorotetraciclina [8]. Posteriormente foi descoberto que a tetraciclina também poderia ser produzida por fermentação e rapidamente este composto tornou-se o produto da família de maior sucesso e ainda hoje é utilizado em grande escala a nível mundial [5],[7].

Logo após a descoberta de tetraciclina, foi realizado um esforço para diminuir a toxicidade e melhorar as propriedades farmacocinéticas desta [9]. Para este fim, pode alterar-se a estrutura da tetraciclina ou introduzir-se novas funcionalidades à estrutura [9]. A companhia Pfizer, liderada por Robert Blackwood, modificou um grupo naftacénico da oxitetraciclina, através da desidratação do carbono 6, dando origem à metaciclina (Figura 2, VI) [5]. Esta, por sua vez, é utilizada como ponto de partida para a produção de doxiciclina (Figura 2VII), um derivado semi-sintético de largo espectro de ação, aprovada nos Estados Unidos em 1967 pela FDA [4].

2. Descrição do Processo

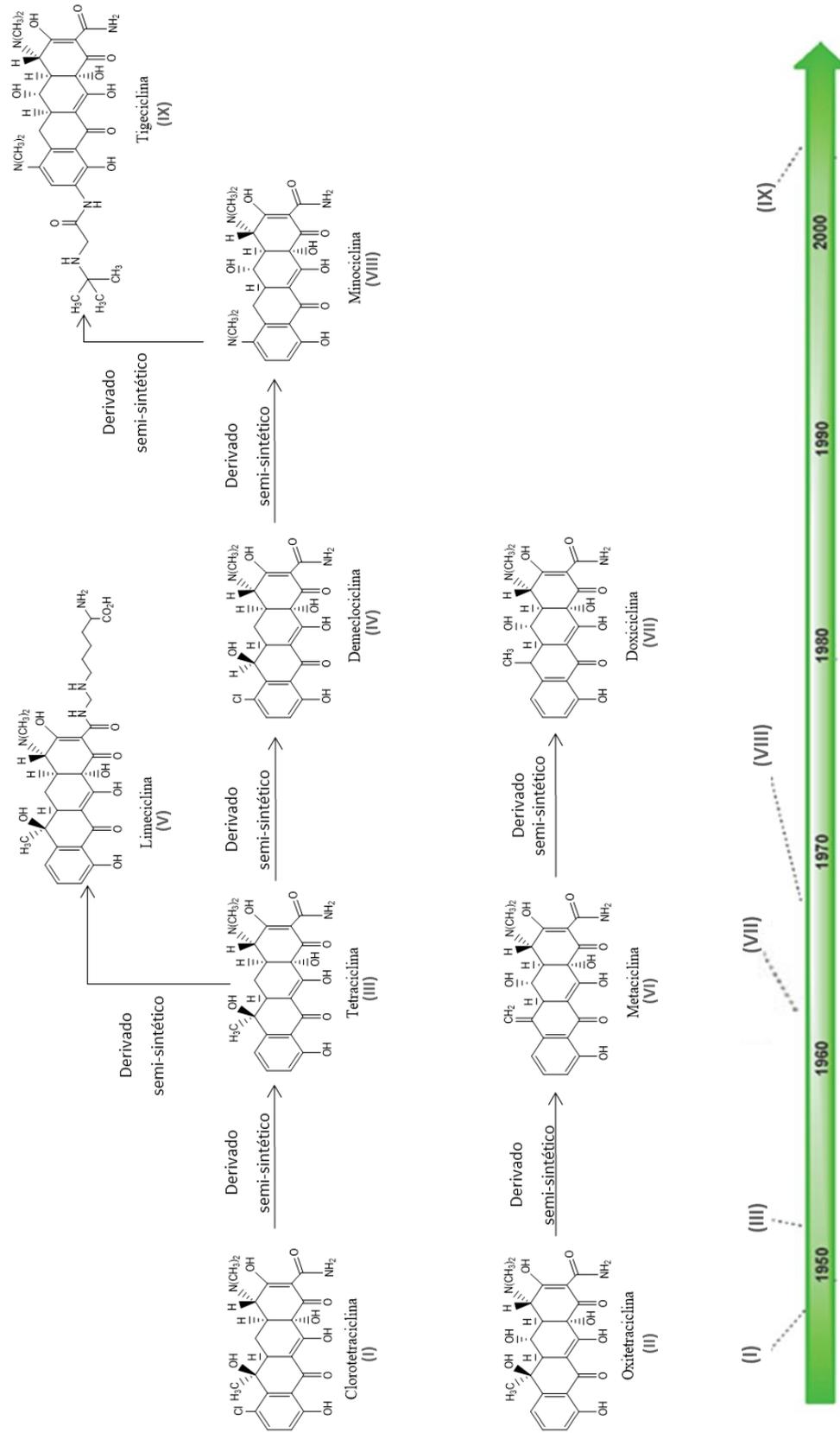


Figura 2 – Esquema das várias tetraciclina obtidas por via fermentativa ou via semi-síntese.

2. Descrição do Processo

Com o objetivo de superar a resistência às tetraciclinas, no final dos anos 90 a Tigeciclina (Figura 2 ,IX) foi sintetizada a partir da minociclina (Figura 2, VIII), pela companhia Wyeth, e aprovada em 2005 nos Estados Unidos pela FDA. Esta nova classe de tetraciclinas, conhecida como glicilciclinas, tornou-se eficaz contra muitas bactérias resistentes tornando-se bastante importante no tratamento de diversas doenças [4]. As tetraciclinas tem um largo espectro de atividade antibacteriana e são particularmente importantes no tratamento de síndromes da pneumonia atípica, infecções genitais, acne, cólera, doenças causadas por clamídia e doença de Lyme (febre da carraça) [3].

A atuação das tetraciclinas tem por base a inibição da síntese proteica dos microrganismos. As tetraciclinas conseguem ligar-se à subunidade 30S dos ribossomas bacterianos, impedindo a ligação deste ao aminoacil-tRNA e, como resultado, a adição de novos aminoácidos para o aumento da cadeia proteica é bloqueada impedindo a sua replicação [10].

1.2. Composto A

O composto A pode ser utilizado contra um amplo espectro de bactérias, nomeadamente contra a doença de Lyme, doença infecciosa aguda antraz e malária [9]. Mostrou também potencial na inibição do crescimento de bactérias que afetam o sistema respiratório [11], [12].

O processo produtivo deste composto passa pela hidrogenação do composto 1 (produto de semi-síntese de uma outra tetraciclina). Neste processo podem ser sintetizados dois epímeros¹, a α -6-desoxitetraciclina, e a β -6-desoxitetraciclina. No entanto, apenas o α -epímero tem aplicações medicinais (com alto potencial bioativo), pois mostrou-se que o β -epímero é nocivo para o ser humano [9], [13]. Assim, foram realizados esforços para o desenvolvimento de métodos catalíticos de preparação seletiva do estereoisómero α [13]. O objetivo foi melhorar o rendimento da reação de hidrogenação para a produção de 6-desoxitetraciclinas e com maior estereosseletividade para a formação do α -epímero, diminuindo a coprodução do β -epímero [13].

Os catalisadores homogêneos são conhecidos por apresentarem maior atividade e seletividade em relação aos catalisadores heterogêneos para reações de hidrogenação de ligações duplas. Verificou-se que a utilização do catalisador homogêneo cloreto de tris(trifenilfosfina) ródio ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$), denominado catalisador de Wilkinson, é uma boa opção para a produção do α -epímero, obtendo-se rendimentos superiores a 92% (dependendo da dosagem de catalisador) [13] [14] [15]. Tal facto deve-se às suas propriedades naturais de estereosseletividade na formação de

¹Epímeros são estereoisómeros (moléculas isoméricas que têm a mesma fórmula molecular e sequência de átomos, mas diferente orientação espacial dos seus átomos) que diferem apenas num carbono quiral [32].

um dos isómeros, pela mudança dos ligantes coordenados ao centro metálico (ródio) [14]. Apresenta também seletividade para ligações duplas carbono-carbono, mesmo na presença de outros grupos funcionais [16].

Na reação de hidrogenação, a espécie cataliticamente ativa (ródio) é molecularmente dispersa no meio reacional onde ocorre a ativação do hidrogénio molecular pelo complexo do metal de transição (ródio) e a subsequente transferência de hidrogénio ao substrato insaturado. Posteriormente a estrutura é rearranjada eliminando-se reductivamente a molécula com a subsequente regeneração do catalisador [14].

O maior problema no uso deste tipo de catalisador é o facto do ródio ser um metal dispendioso e de difícil recuperação da mistura reacional, encarecendo assim a produção no composto A [17].

1.3. Certificação de substâncias farmacêuticas

Para comercializar um medicamento, um ingrediente ativo ou um ingrediente ativo farmacêutico, o fabricante deve elaborar um documento específico denominado DMF (*Drug Master File*, equivalente ao documento europeu *Active Substance Master Files - ASMF*) [18]. Um DMF só é aceite nos mercados regulados (U.S, Europa e Japão) se estiver de acordo com o Dossier Técnico Comum (CTD, no Inglês *Common Technical Document*) [19]. O CTD fornece instruções para o formato e conteúdo do DMF. No entanto, o conteúdo pode variar a fim de satisfazer as necessidades da região regulamentadora. Embora estas orientações se destinem a ser aplicadas a novos registos de medicamentos, estas podem também ser aplicadas aos medicamentos existentes para efeitos de manutenção e atualização de processos regulatórios [19], [20].

O CTD está organizado em cinco módulos:

- Modulo 1 – Informação administrativa, regional e nacional;
- Modulo 2 – Sumário geral da qualidade, sumário e avaliação crítica pré-clínica e sumário e avaliação crítica clínica;
- **Modulo 3 – Documentação química, farmacêutica e biológica;**
- Modulo 4 - Relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância ativa e do medicamento;
- Modulo 5 - Relatórios dos ensaios clínicos.

2. Descrição do Processo

O módulo 3 contém todas as informações relativas à qualidade dos produtos e técnicas analíticas associadas ao controlo da qualidade [20]. O conteúdo do módulo 3 está listado na Tabela 1, tendo este servido como guia para a realização da dissertação.

Tabela 1 - Conteúdo do Modulo 3 do CTD, para uma substância farmacêutica [13].

Module 3	CTD format
3.2.S.1	General information
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	General properties
3.2.S.2	Manufacture
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls
3.2.S.2.3	Control of Materials
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development
3.2.S.3	Characterisation
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics
3.2.S.3.2	Impurities
3.2.S.4	Control of Drug Substance
3.2.S.4.1	Specification
3.2.S.4.2	Analytical procedures
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures
3.2.S.4.4	Batch analysis
3.2.S.4.5	Justification of specification
3.2.S.5	Reference standards or materials
3.2.S.6	Container Closure System
3.2.S.7	Stability
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.S.7.3	Stability data

1.4. Análise do mercado do composto A

Nos últimos anos o mercado da indústria farmacêutica tem passado por muitas transformações, devido ao aparecimento de novos fármacos e, sobretudo, devido ao crescimento do mercado de genéricos [21]. Se por um lado a entrada de versões genéricas levou ao abrandamento (e mesmo ao decréscimo) do número de unidades (comprimidos) vendidas pelas grandes empresas, a aposta em novas reformulações de libertação prolongada de alguns

medicamentos, tem vindo a garantir o aumento dos lucros por unidade vendida (igual ou superior valor de venda com dosagens inferiores do princípio ativo).

Os gráficos apresentados nas Figuras 3 e 4 ilustram a evolução do mercado (unidades vendidas e receitas) do composto A e do composto A2 (duas formas de produção do API) nos Estados Unidos, entre 2011 e 2013 [22]. Note-se que os dados dizem respeito ao produto acabado e não ao API e que o mercado dos Estados Unidos representa aproximadamente 50% do mercado mundial [21]. Na Figura 3 - a) apresenta-se o resultado de vendas entre os anos de 2011 e 2013 para as principais empresas no mercado. É possível observar que a maioria das empresas apresentou uma quebra nas unidades vendidas de composto A, à parte das empresas Lannet, Actavis e Mylan. Contudo, no que diz respeito às receitas geradas pelas vendas o cenário é diferente, tendo-se verificado um grande aumento dos lucros principalmente entre 2012 e 2013 (Figura 3 – b)). Este aumento resulta da quebra de produção, ou mesmo descontinuação da produção por parte de algumas empresas, que levou ao aumento do preço por unidade vendida, logo das receitas geradas [23].

Uma vez que o número de unidades vendidas diz respeito a produtos com diferentes dosagens de composto A e formulações distintas, as figuras apresentadas devem ser apenas analisadas do ponto de vista geral de mercado.

2. Descrição do Processo

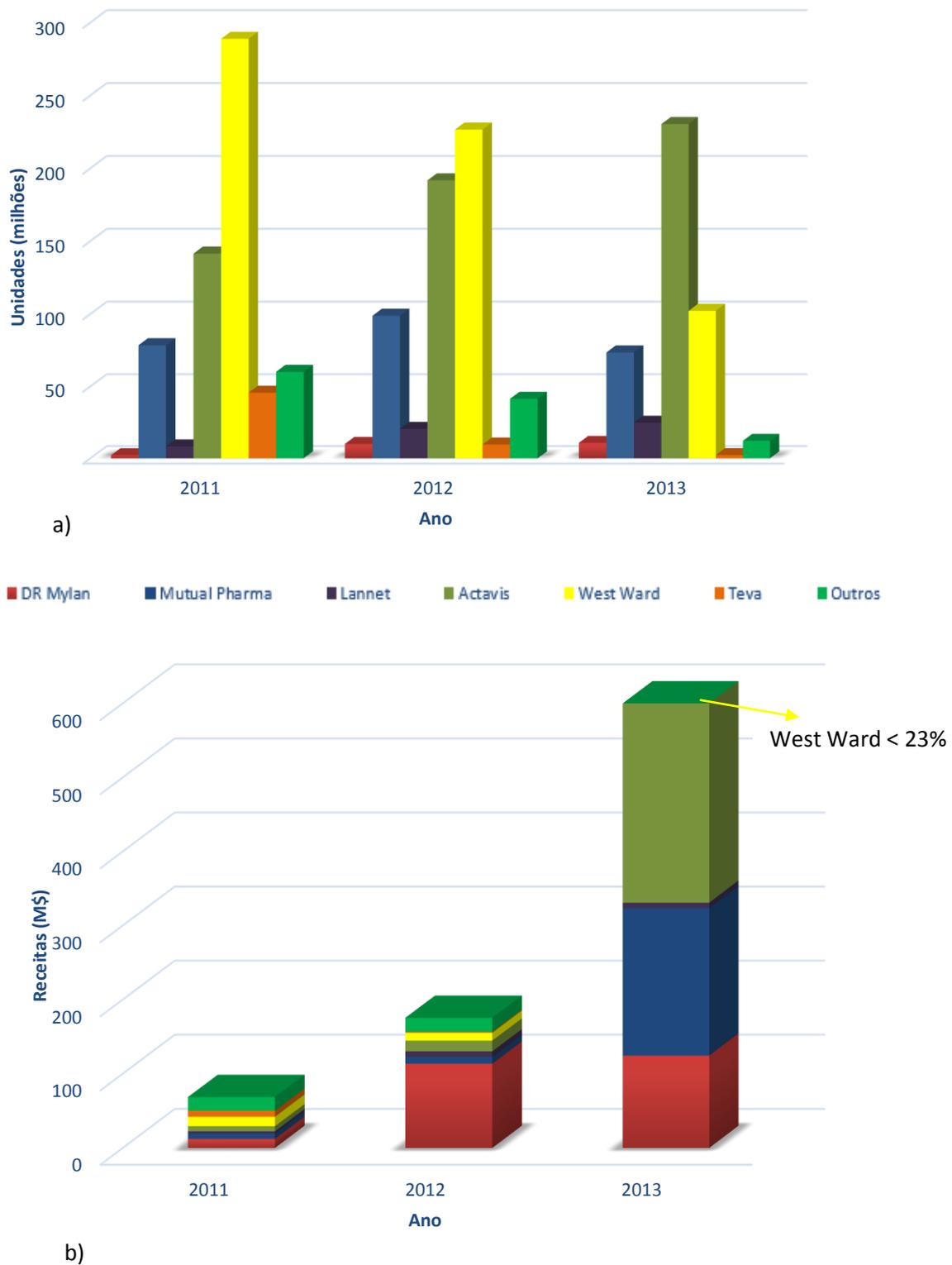


Figura 3 - a) Número de unidades de hiclato de doxiciclina vendidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013; b) Receitas (dólares americanos) obtidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013 para o hiclato de doxiciclina [21].

No que diz respeito ao mercado do composto A2, a análise da Figura 4 – a) revela um aumento geral das vendas entre os anos de 2011 e 2013, com grande destaque para a Par Pharm, cujas vendas atingiram aproximadamente 50 milhões de unidades só em 2013. Este comportamento foi acompanhado por um aumento proporcional das receitas, com a exceção da Ranbaxy Pharm, cujas receitas aumentaram apesar da diminuição das vendas. Nos restantes casos comparando as receitas/unidades vendidas nos diferentes anos, obtém-se um valor aproximadamente constante, pelo que se pode concluir que este é um mercado relativamente estável.

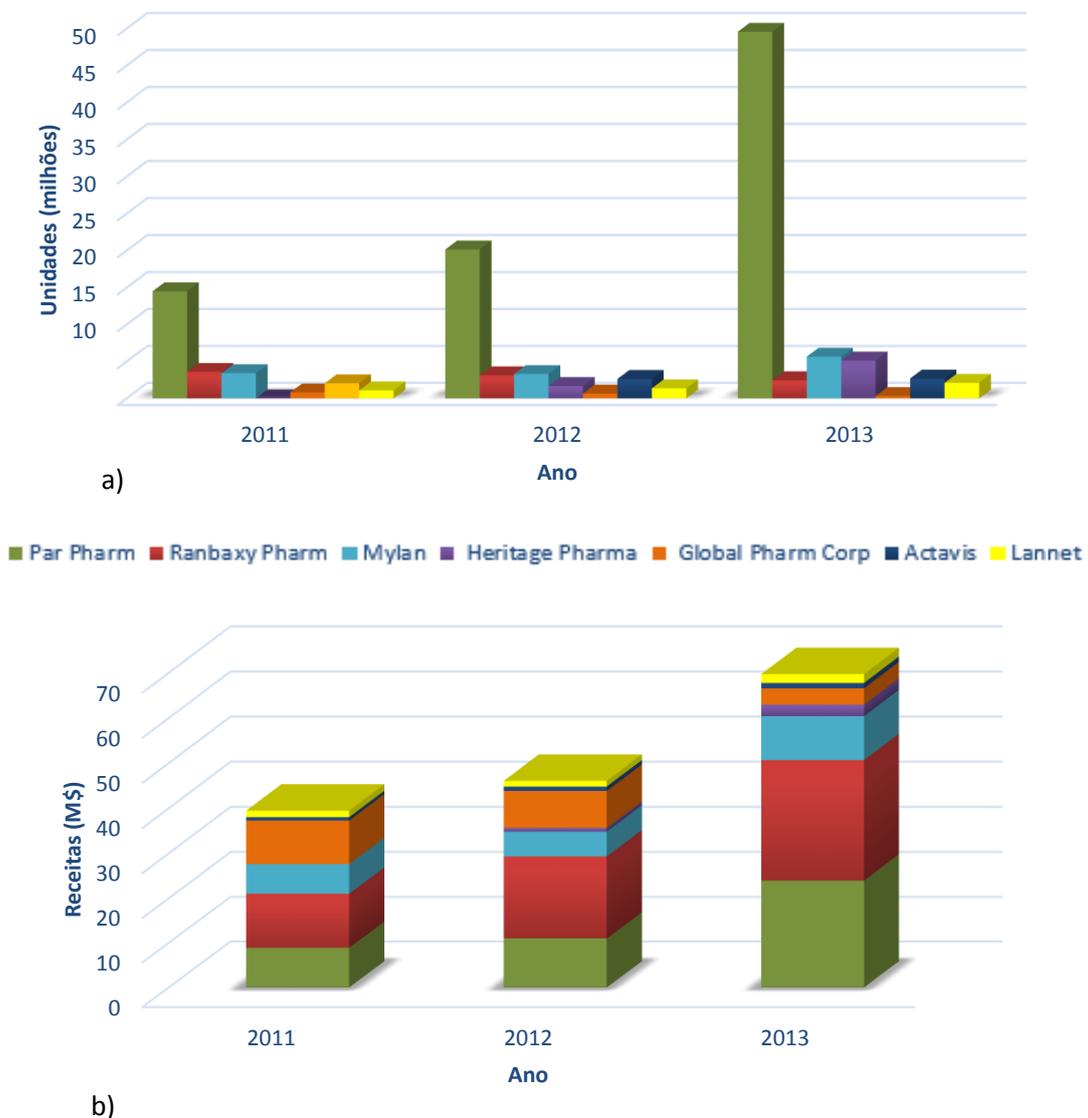


Figura 4 –a) Número de unidades do composto A2 vendidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013; b) Receitas (dólares americanos) obtidas pelas principais empresas entre 2011 e 2013 para o composto A2 [21].

2. Descrição do Processo

Após a análise de mercado segundo os dados apresentados, realizou-se uma pesquisa acerca de notícias relacionadas com o mercado de medicamentos genéricos nos Estados Unidos. Várias notícias mencionam que antibióticos como a composto A (produto acabado) aumentaram drasticamente o preço por unidade vendida (para cerca do dobro), não só devido ao monopólio por parte de algumas empresas, mas também devido a uma escassez de matérias-primas (Composto A API) e conseqüentemente do produto formulado [24],[25],[26].

Avaliando ainda o número de empresas que têm o DMF aprovado pela FDA no mercado destes API e atendendo à saída de algumas empresas chinesas, parece existir, neste contexto, espaço/mercado para a Cipan se introduzir enquanto produtora.

2. Descrição do processo de produção do composto A

2.1. Processo de produção segundo os registos

No presente capítulo é descrito o processo de produção de composto A, segundo os registos de produção realizados na Cipan. O processo é dividido em três passos:

1. Hidrogenação do composto 1 a composto A1.
2. Cristalização do composto A* sob a forma de composto A2.
3. Cristalização do composto A* sob a forma de composto A (produto desejado).

Os três passos serão agora descritos detalhadamente, sendo os equipamentos denominados por uma sigla de abreviatura e o respetivo número de codificação, de acordo com o *layout* da unidade síntese química.

1º Passo – Registo de produção da hidrogenação do composto 1 a composto A1

No 1º passo do processo, o composto 1 é hidrogenado com o auxílio do Catalisador X no hidrogenador, Hx. Posteriormente o produto formado é cristalizado no RAPX1 sob a forma do composto A1.

De seguida, a solução é enviada para o filtro centrífuga, FCX, onde é isolado o composto A1 húmido, das águas-mãe de filtração. O composto A1 resultante segue para o secador rotativo a vácuo DRVX, sendo a acetona de lavagem e as águas-mãe enviadas para o RAPX2 para posterior recuperação do catalisador X.

2º Passo – Registo da cristalização sob a forma do composto A2

O 2º passo do processo passa, primeiramente, pela dissolução do composto A1 e a posterior cristalização sob a forma de composto A2. Assim, após a secagem no DRVX, o composto A1 é transferido para o RAPX3.

A solução é de seguida enviada para o filtro de prensa FPX1 onde a fração de sólidos é descartada e as águas-mãe enviadas para o reator agitado e pressurizado RAPX4 onde ocorre a cristalização do composto A2.

Por fim, separa-se o bolo húmido da acetona de lavagem que é recuperada no reator pressurizado RPX. O bolo proveniente do FCX2 é enviado para o secador de camada fina DLFX, para a secagem do composto A2. As águas-mães contidas no RAPX3 contêm composto A* não convertida

2. Descrição do Processo

que pode ser recuperada sob a forma de outro sal e este posteriormente transformado em composto A2 (ver subcapítulo 4.7).

3º Passo – Registo da cristalização sob a forma do composto A

No 3º e último passo, promove-se a cristalização do composto A* sob a forma de composto A, produto desejado para venda, no RAPX1.

No FCX, os cristais provenientes do RAPX1 são lavados com solvente 3 e deixa-se drenar durante 20 min, recuperando-se as águas-mãe no RAPX3. De seguida lavam-se os cristais com acetona e, após 20 minutos de escoamento, esta é recuperada no RPX. Por fim, o composto A húmido procedente do FCX é seco no secador rotativo DRVX para obtenção do produto desejado.

2.2. Extrapolação dos resultados obtidos nos registos de produção

Nos testes realizados anteriormente na unidade, os equipamentos foram testados à sua capacidade máxima. Deste modo, determinou-se a capacidade máxima de produção por lote, correspondendo a XXA kg de composto A1, XXB kg de composto A2 e XXC kg de composto A. Estes valores foram obtidos pela média dos testes realizados.

O cálculo de matérias-primas necessárias para a produção de um lote do produto desejado foi realizado recorrendo aos balanços de massa, que tiveram como base os rendimentos de cada passo registados (registos de produção).

O rendimento global do processo é de cerca de XX %, sendo o passo da cristalização sob a forma do composto A2 o que apresenta menor rendimento, cerca de XX %. Este rendimento pode ser aumentado como será abordado posteriormente no subcapítulo 4.7. Com estes rendimentos foi possível calcular que, para a produção de XXC kg de composto A são necessários XXB' kg de composto A2 e para a produção deste são necessários XXA' kg de composto A1. Em relação às matérias-primas o procedimento foi o mesmo: se são necessários de X L de solvente 1 no primeiro passo para a produção de XXA kg de composto A1 (capacidade máxima de produção), então para a produção de XXA' kg são precisos Y L. Um raciocínio idêntico foi efetuado para os restantes componentes. Deste modo, a partir do objetivo de produção, é possível calcular o consumo total de matérias-primas, assim como o número de lotes necessários de cada passo.

2.3. Equipamento e planeamento da produção

Com base nos balanços de massa e considerando uma campanha de xxxx kg de composto A (5 lotes à capacidade máxima de produção), calculou-se o número de lotes necessários de cada

produto intermediário, correspondente a 7 lotes de composto A1 e 8 lotes de composto A2 (o exemplo de cálculo é apresentado no Anexo C). Foi também realizado o planeamento desta produção recorrendo ao uso de diagramas de Gantt.

O planeamento foi realizado com base nos registos de produção, que fornecem informação sobre a duração de cada processo e o tempo de operação em cada equipamento, o que permitiu concluir que:

- A produção de 7 Lotes de composto A1 têm uma duração de X dias;
- A produção de 8 lotes de composto A2 têm uma duração de Y dias;
- A produção de 5 lotes de composto A têm uma duração Z dias.

Como se produz cada passo por campanhas, ou seja, primeiro são produzidos os 7 lotes do composto A1, de seguida os 8 lotes do composto A2 e por fim os 5 lotes do composto A, são necessários, no total, X dias para a produção de xxxx kg do produto desejado. No planeamento apresentado não se teve em conta o tempo associado à lavagem de equipamentos entre os lotes, mas este terá que ser avaliado para se cumprir as boas práticas de fabrico, sendo para isso necessário aplicar métodos de validação de limpeza que permitirão determinar a periodicidade da lavagem.

2.4. Proposta de alteração da produção em descontínua para contínua

Com o objetivo de melhorar os procedimentos e o aproveitar as capacidades dos equipamentos, foram analisadas e propostas algumas alterações ao processo descrito nos registos de produção.

As alterações realizadas tiveram como base de apoio conceitos de Gestão de Operações, por forma a melhorar a rentabilização do processo. O planeamento descrito anteriormente apresenta a produção de composto A como “descontínuo”, ou seja, produz-se cada um dos passos por campanhas, uma vez que existem equipamentos comuns nos três passos. Existe assim um défice no aproveitamento dos equipamentos presentes na unidade de síntese química acoplado à necessidade de uma percentagem de tempo de produção maior, levando a um maior custo a nível de mão-de-obra.

A metodologia *Lean*, desenvolvida no início da década de 1980 no Japão, procura o estabelecimento de um sistema balanceado, i.e, um sistema que garanta o fluxo contínuo e rápido

2. Descrição do Processo

de materiais ao longo de toda a linha de produção [27]. A ideia é conseguir reduzidos tempos de ciclo através da melhor utilização de recursos e a flexibilização, encontrando a sequência ideal de etapas que criam valor e visando a não interrupção da sequência e diminuindo a acumulação de *stocks*, gerando ganhos de produtividade [27],[28]. Deste modo, foram avaliadas as restrições do processo, que neste caso dizem respeito a restrições físicas (equipamentos) e à flexibilidade de produção. Assim, foi estudada a possibilidade de trocar alguns equipamentos de modo a tornar a produção de uma forma sequencial, “contínua”, aproveitando os equipamentos com maior capacidade evitando, por exemplo, a constante recolha de resíduos para tratamento, mudança de equipamentos para facilitar a circulação entre as linhas do processo e a possibilidade de aumentar a capacidade de produção. Foram também sugeridas alterações para melhoria da segurança e cumprimentos de boas práticas de fabrico.

Alterações no 1º Passo

A primeira alteração sugerida no processo de produção de composto A1 prende-se com questões de segurança. Uma vez que a adição das matérias-primas e catalisador era feita diretamente no hidrogenador, havia algum risco de explosão devido ao contacto da mistura com oxigénio. Assim, sugeriu-se uma dissolução prévia do composto 1, do catalisador e do solvente 1 no RAPX5 evitando-se assim a abertura do hidrogenador e reduzindo o risco de explosão. O RAPX5, ao contrário do RAPX1, tem uma adição contida de sólidos (para a adição do composto 1 e do catalisador) e o solvente 1 é adicionado por linha, não existindo a possibilidade de entrada de oxigénio no reator. Os quatro ciclos, que anteriormente se realizavam entre o HX e o RAPX1, passam agora a dar-se entre o HX2/HX3 e o RAPX5 (existência de linha entre os dois equipamentos), sendo que no último ciclo de hidrogenação, a mistura reacional é enviada para o RAPX1 onde ocorre a cristalização do composto A1.

Outra alteração sugerida foi a mudança do filtro centrífuga, FCX, onde ocorre a filtração da mistura reacional proveniente do RAPX1, pelo filtro prensa FPX2. Apesar de não ser o mesmo tipo de filtro, este tem a mesma aplicabilidade e, além disso, esta troca permite o aumento da quantidade produzida de XXX kg para YYY kg por lote de composto A1, uma vez que o FCX era o equipamento que limitava a capacidade de produção, rentabilizando-se assim a capacidade dos equipamentos.

Por fim, foi ainda proposta a alteração do RAPX2 para o RAPX6, o que permite o aumento da capacidade de 3500 L para 10000 L. Assim, uma vez que a função deste é a recolha das águas-mães que contêm o catalisador, podem agora armazenar-se até 6 lotes e só depois ser iniciado o

procedimento de recuperação do catalisador, sendo que anteriormente esta tinha de ser feita a cada lote de produção. Além disso, já se encontra implementada uma linha de recolha de filtrados entre o FPX2 e este reator, facilitando o decorrer do processo.

Alterações no 2º passo

Em relação ao 2º passo, a alteração proposta é a mudança do tanque que recolhe as águas-mãe provenientes da precipitação do composto A2, RAPX3, pelo RAPX8 ou pelo RAPX9 que têm uma maior capacidade (10000 L). Pode-se assim acumular até 2 ciclos de produção de composto A2, e só depois efetuar a conversão do composto A* não cristalizado.

A filtração do composto A2 poderá agora ocorrer no FCX ao invés do FCX2, pois este equipamento tem maior capacidade.

Alterações no 3º passo

Em relação ao último passo as alterações propostas são maiores, pois implicam a realização do terceiro passo na unidade anexa, designada por “expansão da síntese química”, construída em 2003 para o processo do composto B. As empresas farmacêuticas regem-se por um código de boas práticas de fabrico (no Inglês *Good Manufacturing Practice – GMP*), por forma a garantir a confiança do cliente e a sustentabilidade do negócio. O GMP define um conjunto de requisitos regulamentares que necessitam de ser cumpridos ao longo do ciclo de produção [29]. Por isso, existe a necessidade do último passo (transformação do composto A2 em composto A) ser realizado numa sala limpa, de modo a controlar partículas em suspensão e reduzir o risco de contaminação do produto. Os reatores presentes nesta área tem uma menor capacidade do que os presentes na nave principal, levando à diminuição da quantidade produzida por lote de composto A. O reator escolhido para se realizar a conversão do composto A2 a composto A é o RAPH1, com capacidade de 700 L, em vez do RAPX1 com capacidade de 1600 L.

Na unidade de expansão também não existem filtros centrífugas nem a possibilidade, a nível de espaço, de ser instalado um. Assim, a hipótese proposta foi a utilização do filtro cesto, FCEX1, para filtrar o composto A proveniente do RAPH1. Este filtro tem o inconveniente de ser um equipamento aberto o que aleado ao facto de se usarem solventes como o solvente 3 e a acetona, leva à exposição dos operadores a um maior risco. Assim, há a necessidade de se instalar um bom sistema de ventilação/extração nesta área. Por fim o composto A será seco no secador estufa, DVY1 ou no DVY2 presentes na expansão.

2. Descrição do Processo

Como referido anteriormente, os equipamentos presentes na expansão têm menor capacidade e, assim, a capacidade de produção de composto A por lote passará a ser YYY kg (ao invés de XXX kg). Contudo esta alteração oferece uma grande vantagem, pois no final do primeiro lote de composto A2 existe quantidade suficiente para se iniciar a produção do terceiro passo, passando a produção para contínua. No Anexo C apresentam-se as alterações no 1º e 3º passos, agora com as novas quantidades (calculadas através das proporções obtidas nos registos de produção).

Com estas alterações a produção apresenta equipamentos dedicados a cada passo, possibilitando a realização dos 3 passos em simultâneo e de uma forma sequencial e sem tempos de espera. Para a produção de xxx' kg de composto A, são agora necessários 11 lotes (ao invés dos 5 anteriormente descritos), 9 lotes de composto A2 e 7 lotes de composto A1, com uma redução do tempo de produção de X dias para Y dias. É de salientar que o tempo de operação dos equipamentos alterados foi considerado igual ao dos registos de produção pois não existe forma de saber quanto tempo demorará, por exemplo, cada lote do último passo (agora com a alteração de todos os equipamentos para a expansão da síntese química, com redução de capacidade produzida).

Na Tabela 2 é apresentada a comparação entre a proposta inicial dos registos de produção e a proposta de alteração.

Tabela 2 – Comparação entre os registos de produção e as propostas de alteração.

Equipamento	Função	Registos de produção	Proposta de Alteração
Bomba de Vácuo	Fornecer vácuo aos RAP's da SQ	-	BVX; BX2; BVX3
1º Passo			
Bomba de Vácuo	Fornecer vácuo ao DRVx	-	BVX4
Reator Agitado e Pressurizado	Dissolução da composto 1	HX	RAPX5
Hidrogenador	Hidrogenação do 1º passo	HX	HX2/X3
Reator Agitado e Pressurizado	Cristalização do composto A1	RAPX1	RAPX1
Filtro Centrifuga/Prensa	Filtração do composto A1	FCX	FPX2
Secador Rotativo a Vácuo	Secagem do composto A1	DRVX	DRVX
Reator Agitado e Pressurizado	Recolha das águas-mães	RAPX2	RAPX6
2º Passo			
Reator Agitado e Pressurizado	Conversão a composto A2	RAPX3	RAPX3
Filtro de Prensa	Depuração do composto A2	FPX1	FPX1
Reator Agitado e Pressurizado	Cristalização do composto A2	RAPX4	RAPX4
Filtro Centrifuga	Filtração do composto A2	FCX2	FCX
Secador de Leito Fluidizado	Secagem do composto A2	DLFX	DLFX
Reator Pressurizado	Receber a acetona de lavagem	RPX	RPX
Reator Agitado e Pressurizado	Receber as águas-mães	RAPX2	RAPX6/X8
3º Passo			
Bomba Vácuo	Fornecer vácuo à DVx	-	BVX
Bomba de Vácuo	Fornecer vácuo aos RAP's da expansão	-	BVX
Bomba Centrifuga	Circulação do óleo térmico a DVX	-	BCX
Reator Agitado e Pressurizado	Cristalização do composto A	RAPX1	RAPY1
Filtro Centrifuga/Cesto	Filtração da composto A	FCX	FCEX
Secador Rotativo/Estufa de Vácuo	Secagem da composto A	DRVX	DVY1/Y2
Reator Pressurizado/Agitado	Receber águas-mães	RPX	RAPY2
Reator Agitado e Pressurizado	Receber a acetona de lavagem	RAPX3	RAPY3
Produção (kg) e tempo de operação de composto A		X dias	Y dias
		xxxx kg	xxxx' kg

2.5. Investimentos e ações necessários realizar nos equipamentos

A unidade de síntese química encontra-se desativada de momento. Por isso, antes de qualquer tipo de investimento, é necessário realizar um levantamento do estado das canalizações e da estanquicidade dos equipamentos e linhas de operação.

Em relação aos investimentos e ações necessárias realizar nos equipamentos utilizados no processo de produção do composto A, foi efetuado um levantamento dos requisitos a nível de utilidades e instalações necessárias. No que diz respeito às utilidades foi feita a verificação da existência ou inexistência de sistemas de aquecimento e sistemas de refrigeração² nos equipamentos que utilizam estes sistemas no processo. Foi também realizado a verificação de existências de linha já instaladas entre os equipamentos, sondas de pH e sondas de temperatura. Na Tabela 3 apresentam-se os principais investimentos e ações a serem realizados.

Tabela 3 – Ações e investimentos necessários realizar na unidade de síntese química.

Ações/Investimentos	
RAPX1	- Avaliar a estanquicidade da linha de água quente (se necessário, proceder-se à troca de tubagens); - Instalar junto do reator um depósito para o HCl (com cerca de 0,5 m ³) e efetuar a sua ligação ao reservatório localizado no exterior da síntese química.
FPX2	- Ligar o RAPX1 e o FPX1 (adição de uma válvula de corte).
RAPX3	- Fazer a ligação da camisa do reator ao sistema de aquecimento e arrefecimento (salmoura positiva).
RAPX4	- Instalar sonda de pH; - Fazer a ligação da camisa do reator ao sistema de arrefecimento (salmoura negativa)
RAPY1	- Fazer a ligação da camisa do reator ao sistema de aquecimento; - Instalar coluna de refluxo no reator para a condensação do solvente 3.

² Os sistemas de refrigeração podem ser salmouras (positivas – com menor concentração de sal e que vão desde os 25 °C até ao 5 °C ou negativas – com maior concentração de sal e que vão desde os 5 °C até ao -5 °C.

2.6. Especificação dos equipamentos

A identificação dos equipamentos e procedimentos usados na produção de composto A foi compilada num documento único contendo toda a informação relativa à sua operação, limpeza, manutenção, calibração e qualificação. Este documento, onde constam as especificações dos equipamentos envolvidos em cada passo, é um referencial para produção de composto A na Cipan e será importante para a realização do DMF a submeter à FDA.

Para a realização do documento recorreu-se ao cadastro dos equipamentos, existentes e referente à produção do composto B, onde constam os registos dos procedimentos de manutenção, inspeção, qualificação e instalação.

É de salientar que no documento relativo ao processo de composto A, os procedimentos relativos à operação e limpeza ainda não foram preenchidos. Esta parte só poderá ser concluída após a realização de experiências de validação dos referidos processos. A título exemplificativo, a ficha do RAPX1 é apresentado no Anexo D.

2.7. Elaboração do diagrama do fluxo de pessoas e materiais

O diagrama de fluxo de pessoas e materiais foi realizado com o objetivo de proporcionar uma visão imediata, aos colaboradores, dos circuitos por onde estes, as matérias-primas, os produtos intermediários e o produto final devem circular, de modo a garantir a máxima segurança.

O diagrama foi elaborado tendo como referência o diagrama do fluxo de pessoas e materiais do processo de produção do composto B. Com este diagrama é possível perceber que só existem duas possíveis entradas para as matérias-primas e uma única saída para o produto formado, que será enviado para a expansão da síntese química onde se completa o último passo do processo.

As setas de cor azul apresentadas no diagrama, indicam a circulação dos colaboradores que pretendam entrar na zona limpa (representada com um fundo de cor amarela). Estes têm de estar devidamente equipados com vestuário e equipamentos de proteção existentes na *dressing room*, para poderem entrar na zona limpa, sendo aqui possível apenas um único trajeto. Assim, estes diagramas são uma orientação clara para os colaboradores ou qualquer outra pessoa externa, devidamente autorizada.

2. Descrição do Processo

3. Especificações e Instruções técnicas

As indústrias farmacêuticas têm padrões de exigência elevados em questões de qualidade, segurança e eficácia durante todo o processo de desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos. Estas exigências prendem-se com aspetos legais de forma a não colocar em risco a saúde humana [30].

As especificações para garantir a qualidade de um produto encontram-se oficialmente compiladas nas monografias presentes nas Farmacopeias, livros oficiais regidos pelas autoridades governamentais [30]. No caso da Cipan, como os principais clientes se encontram nos Estados Unidos e na União Europeia, devem ser seguidos os padrões de controlo exigidos pela Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) e pela Farmacopeia Europeia (EP).

As especificações técnicas (ET) e a respetiva instrução técnica (IT) (que descreve o doseamento e o procedimento para a determinação das impurezas) das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto final têm de seguir os padrões da USP e da EP. Na Cipan existem já especificações e a respetiva instrução técnica para determinadas matérias-primas, que poderão ser usadas na produção de composto A. As que se encontravam em falta foram elaboradas.

Na Tabela 4 são apresentados os documentos presentes e em falta na Cipan, relativamente às ET e às IT de ambas as farmacopeias, USP ou EP. No Anexo E é apresentada a ET realizada para o produto final, composto A segundo a USP. As restantes foram elaboradas da mesma forma. Foram também realizadas as IT para o composto A2 e composto A1 segundo a Farmacopeia dos Estados Unidos. O exemplo da IT para o composto A2 é apresentado no Anexo E.

Em relação ao catalisador X a ET será depois realizada conforme o certificado de análise emitido pelo seu fornecedor. A matéria-prima 3 e a matéria-prima 5 não estão presentes em nenhuma das farmacopeias, pelo que não existe controlo específico exigido por parte das entidades regulamentadoras.

3. Especificações

Tabela 4 – Especificações e instruções técnicas das matérias-primas, produtos intermediários e produto final presentes na Cipan.

	USP		EP	
	ET	IT	ET	IT
Matérias-primas				
Composto 1	x	x	x	x
Solvente 1	✓	✓	✓	✓
Catalisador X	x	x	x	x
Ácido x	✓	✓	✓	✓
Acetona	✓	✓	✓	✓
Solvente 2	✓	✓	✓	✓
Matéria-prima 1	✓	✓	✓	✓
Matéria-prima 2	x	x	x	x
Matéria-prima 3	x	x	x	x
Matéria-prima 4	✓	✓	✓	✓
Matéria-prima 5	-	-	-	-
Solvente 3	✓	✓	✓	✓
Intermediários				
Composto A1	x	x	x	x
Composto A2	x	x	x	x
Produto final				
Composto A	x	✓	x	x

4. Avaliação Económica

No estudo da avaliação económica consideraram-se produções entre xxxx kg e yyyy kg de composto A. Para a determinação/estimativa de custos de produção foram tidos em conta os principais fatores, nomeadamente os consumos de energia, despesas com matérias-primas, custos de recuperação de solventes e mão-de-obra. Foram ainda estudados diferentes cenários de produção no que concerne ao catalisador (preparado na Cipan ou comprado diretamente ao fornecedor) e à viabilidade de recuperação das águas-mãe do 2º passo do processo, para a posterior produção de composto A2. Após o estudo verificou-se que o menor custo por quilograma corresponde a campanhas de xxxx' kg, sendo este o valor ótimo e que será tido como base no decorrer do presente capítulo.

Apresentam-se a análise de cada uma destas componentes dos custos de produção nos subcapítulos seguintes e no final do capítulo apresentam-se as conclusões gerais relativas à viabilidade do projeto.

4.1. Consumos de energia

Com o objetivo de avaliar os requisitos energéticos relacionados com o processo de produção de composto A, foram considerados:

- a) Consumos dos motores associados aos diversos equipamentos da síntese química;
- b) Consumos dos compressores utilizados no circuito de arrefecimento de água;
- c) Gastos de vapor para aquecimento dos reatores.

Pressupostos usados nos cálculos

- O tempo de operação dos motores dos equipamentos foi considerado igual ao tempo de ocupação de cada equipamento (descrito nos registos de produção). Isto é, se por exemplo, são precisas aproximadamente Y horas para completar os quatro ciclos de hidrogenação que envolvem os equipamentos HX2/X3 e o RAPX5, então o motor associado a cada um destes equipamentos trabalha o mesmo período de tempo;
- O motor opera sempre na sua potência máxima, embora se saiba, à partida, que isto não acontece. Contudo, ao considerar-se que estes trabalham na sua potência máxima, analisa-se o pior cenário.

4. Avaliação Económica

Através da potência de cada motor (que consta na especificação técnica de cada equipamento) é possível calcular a energia total consumida em cada equipamento. Calculou-se o custo de eletricidade associado, sabendo que esta tem um custo de X €/kW para a Cipan. Para além dos equipamentos principais, foram também calculados os gastos associados às bombas para fornecimento de vácuo aos reatores e secadores.

Em relação aos compressores de arrefecimento, o raciocínio foi o mesmo. Admitiu-se que os motores trabalhavam o número de horas necessárias para arrefecer as soluções nos diferentes equipamentos (contabilizado nos registos de produção) acrescido de 2 horas, pois, segundo o *know-how* da empresa, para o compressor arrefecer a água é necessário ligá-lo com essa antecedência.

Foi também contabilizada a energia associada aos motores das bombas centrífugas que enviam a água de arrefecimento da Zona X ou Zona Y (onde se encontram os compressores de frio positivo e negativo, respetivamente) para a unidade de síntese química e também as bombas de arrefecimento dos motores dos compressores.

Os quatro equipamentos que precisam de água de refrigeração no processo de produção são o RAPX1, o RAPX4, o RAPH1 e o HX2/X3. Assim, o compressor de frio negativo KFNX1 alimenta tanto o RAPX1 como o RAPX4 (pois estes necessitam de ser arrefecidos até cerca de 0°C, sendo para isso necessário utilizar a salmoura negativa). O compressor de frio positivo KFPX2 alimenta o RAPH1, que precisa de água de refrigeração a 15°C (salmoura positiva), e o hidrogenador HX2, que precisa de arrefecer a mistura de 60°C até 25°C.

Em relação ao motor do KFPX2, à sua bomba de arrefecimento do motor (BCX) e à bomba BCX1/X2, estes alimentam outras zonas da Cipan, ou seja, estão permanentemente ligados. Assim, foi considerado que 5% dos seus consumos são dedicados à síntese química e o restante consumo a outras zonas da Cipan, uma vez que estas utilizam uma quantidade de água de refrigeração maior que a necessária para o processo do composto A.

Na Tabela 5 apresenta-se a estimativa dos custos de energia associados a cada equipamento por lote, bem como o valor global dos custos energéticos para uma campanha de xxx' kg de composto A, considerando que é necessário produzir 7 lotes composto A1, 9 lotes de composto A2 e 11 lotes de composto A.

Tabela 5 – Gastos de energia associados aos diversos equipamentos da unidade de síntese química.

Equipamento	Função	Motor elétrico (kW)	Tempo de operação (Horas)	Consumo (€)*	€/lote
Geral					
BVX	Fornecer Vácuo aos RAP's	15,0	x	€	
BVX	Fornecer Vácuo aos RAP's	15,0	X	€	€€
BVX	Fornecer Vácuo aos RAP's	22,0	X	€	
1º Passo – Produção de composto A1 - XXA kg/lote					
RAPX5	Dissolução da Composto 1	6,0	X	€	
HX3	Hidrogenação	15,0	X	€	
RAPX1	Cristalização do composto A1	3,0	X	€	
DRVX	Secagem do composto A1	7,5	X	€	
BVX	Fornecer vácuo ao DRVX	2,2	X	€	
Compressores				€	
KFNX1	Compressor de frio negativo para RAPX1	286,0	X	€	€€
BCX1/X2	Enviar a água de refrigeração	37,0	X	€	
BCY1/Y2	Arrefecimento do compressor	75,0	X	€	
Compressores				€	
KFPX1	Compressor de frio positivo para HX3	400,0	X	€	
BCX1/X2	Enviar a água de refrigeração	75,0	X	€	
BCX	Arrefecimento do compressor	37,0	X	€	
2º Passo – Produção de composto A2 - XXB kg/lote					
RAPX3	Conversão a composto A2	7,5	X	€	
FPX1	Depuração do composto A2	0,6	X	€	
RAPX4	Cristalização do composto A2	7,5	X	€	
FCX	Filtração do composto A2	15,0	X	€	
DLFX	Secagem do composto A2	3,0	X	€	€€
Compressores				€	
KFNX1	Compressor de frio negativo para RAPX4	286,0	X	€	
BCX1/X2	Enviar a água de refrigeração	37,0	X	€	
BCY1/Y2	Arrefecimento do compressor	75,0	X	€	
3º Passo – Produção de composto A - XXC kg/lote					
RAPY1	Conversão a composto A	4,0	X	€	
BCX1	Circulação do óleo de aquecimento ao DV	3,0	X	€	
BVX2	Fornecer vácuo aos RAP's	4,0	X	€	
BVX3	Fornecer vácuo aos DV	30,0	X	€	€€
Compressores				€	
KFPX2	Compressor de frio positivo para RAPH1	400,0	X	€	
BCX1/X2	Enviar a água de refrigeração	75,0	X	€	
BCX	Arrefecimento do compressor	37,0	X	€	
Consumo total da campanha de xxxx' kg do composto A					€€€€

* Considerando o preço de eletricidade de X €/ kW e operação à potência máxima.

4. Avaliação Económica

Para o cálculo da energia despendida no aquecimento das misturas, foi calculado o calor necessário, Q (kJ), para aquecer a mistura da temperatura, $T_{inicial}$, até à temperatura, T_{final} . Este calor está associado aos consumos de vapor de aquecimento utilizado no HX2/X3, RAPX3, RAPX4 e no RPY1.

Pressupostos usados nos cálculos

- Existem perdas durante o processo de aquecimento e, usando como referência a experiência interna da Cipan, estabeleceu-se uma eficiência de 60%;
- O cálculo da capacidade calorífica das misturas baseou-se nos componentes predominantes, dizendo estes respeito principalmente aos solventes utilizados. (Ver no Anexo F o exemplo de cálculo);
- A caldeira de vapor presente da Cipan produz vapor a 3 bar com um preço de 42 €/ton.

Sabendo a energia requerida e contabilizando as perdas no processo, calcula-se a quantidade de vapor necessária produzir (m_{vapor}), recorrendo ao calor latente do vapor a 3 bar, $\lambda_{vapor} = 2163$ kJ/kg [31]. Posteriormente, sabendo o preço de vapor faz-se uma estimativa do gasto associado aos equipamentos de cada passo que utilizam vapor na camisa, apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 – Consumos de vapor por passo.

Equipamento	Volume da mistura (m ³)	C _p Mistura (J/m ³ · K)	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Q (kJ)*	m _{vapor} (kg)	Preço (€)
HX2/X3 - 1º Ciclo	0,73	2,02×10 ⁶	20	60	98207	45,38	1,91
HX2/X3 - 2º Ciclo	0,84	2,02×10 ⁶	22	60	107396	49,63	2,08
HX2/X3 - 3º Ciclo	0,95	2,02×10 ⁶	22	60	121547	56,17	2,36
HX2/X3 - 4º Ciclo	1,06	2,02×10 ⁶	22	60	135672	62,70	2,63
RAPX3	2,93	2,72×10 ⁶	20	27	92696	42,83	1,80
RAPX4	3,35	2,91×10 ⁶	20	30	162334	75,02	3,15
RAPY1	0,69	2,59×10 ⁶	20	78	174789	80,77	3,39

$$*Q = \frac{1}{\text{Eficiência}} \times V(\text{m}^3) \times C_p(\text{J/m}^3 \cdot \text{K}) \times \Delta T(\text{K})$$

Como se observa na Tabela 6, o valor associado ao consumo de vapor em cada equipamento é muito pequeno, não tendo um peso significativo no preço final de produção de composto A. Contrariamente, o custo de €€€€ associado à campanha de xxxx' kg por parte dos

consumos de energia dos equipamentos, apresentado na Tabela 5, tem um peso considerável no preço final.

4.2. Mão-de-obra necessária

Pressupostos usados nos cálculos

Em relação à mão-de-obra necessária para a realização da campanha, foi considerado um processo contínuo (24h dia / 7 dias de semana). Para tal há necessidade de quatro turnos de operação, para permitir aos trabalhadores os períodos de descanso inscritos na lei.

Cada turno deverá ter na sua constituição:

- 1 Chefe de turno;
- 5 Operadores de turno;
- 1 Supervisor de produção.
- 1 Operador a trabalhar no horário diurno (8:00-16:00 horas) para fazer pesagens de matérias-primas e conferir os lotes de produção.

Os custos associados à mão-de-obra para uma campanha de xxxx' kg são apresentados na Tabela 7. As despesas com cada colaborador foram calculadas considerando o ordenado base (consoante a sua função), o número de horas de trabalho por mês (22 dias, 8 horas diárias) e um acréscimo de 30% ao ordenado base, devido ao trabalho por turnos e durante o fim-de-semana. O custo de mão-de-obra associado à campanha de produção foi realizado recorrendo à proporção do número de horas necessárias (312 horas) e ao número de turnos necessários (4 turnos).

Como se pode constatar pela Tabela 7, o custo associado à mão de obra é bastante elevado, sendo que para uma campanha de xxxx' kg apresenta um valor de €€€.

Tabela 7 - Preço da mão-de-obra associada à produção de xxxx' kg de composto A.

	Nº Elementos	Nº de turnos	Ordenado (€/mês)		Custo Campanha (€)
			Base	Base + 30%	
Chefe de Turno	1	4	€	€€	€
Operador	5	4	€	€€	€
Supervisor	1	4	€	€€	€
Operador diurno	1	1	€	€€	€
Total (€)					€€€

4.3. Consumos de matéria-prima

O consumo de matérias-primas foi calculado com base nos balanços de massa, tal como apresentado no ponto 2.2. Sabendo o preço unitário de cada uma, calcularam-se os custos associados ao consumo de matérias-primas nos diferentes passos. Na Tabela 8 encontra-se o resumo de todas as matérias-primas utilizadas no processo de produção de composto A, com a exceção do catalisador e dos materiais usados na recuperação das águas-mãe. O custo associado à recuperação de solventes (explicado detalhadamente na secção 4.4) está já incluído na tabela.

Tabela 8 – Quantidade e custo das matérias-primas de uma produção de xxxx' kg de composto A.

Passos	Matérias-primas	Custo (€)
1º Passo	Composto 1	€
	Solvente 1	€*
	Ácido x	€
	Acetona	€*
	Total	€€€€
2º Passo	Solvente 2	€
	Solvente 1	€
	Matéria-prima 1	€
	Matéria-prima 2	€
	Matéria-prima 3	€
	Matéria-prima 4	€
	Matéria-prima 5	€
	Ácido x	€
	Acetona	€
Total	€€€	
3º Passo	Solvente 3	€
	Ácido x	€
	Acetona	€
	Total	€€

*Já com o preço após recuperação de solventes, explicado posteriormente.

4.4. Recuperação dos solventes

A Cipan integra nas suas instalações uma destilaria para recuperação de solventes. Assim, os efluentes líquidos resultantes dos processos produtivos podem ser:

- Recuperados/valorizados (caso a composição dos solventes o permita);

- b) Destruídos/processados para despejo (caso das águas-mãe de filtração, quando maioritariamente aquosas, ou quando a sua composição não permite a sua valorização).

A situação b) pode ter lugar na Cipan na sua estação de tratamentos de resíduos industriais (EPTARI) ou envolver serviços especializados de terceiros. Deste modo, é possível recuperar o solvente 1 das águas-mães formadas no primeiro e segundo passos (presentes no RAPX6 e no RAPX7, respetivamente), assim como a acetona de lavagem do segundo e terceiro passos (presentes no RPX e no RPY3, respetivamente). O solvente 3 de lavagem do terceiro passo armazenado no RPY1 não é recuperado devido à dificuldade na reutilização deste no processo e sobretudo devido à legislação que envolve o seu armazenamento/produção, pelo que é enviado para destruição. Na Tabela 9 são apresentados os valores associados à campanha de xxxx' kg de API.

Pressupostos usados nos cálculos

- Quantidade de solvente recuperado, com base na experiência anterior da empresa, em cerca de 85% do volume do solvente presente na mistura enviada para recuperação;
- Densidade da mistura a tratar como sendo 1 kg/dm^3 . Note-se que na destilaria não há a diferenciação das águas-mãe ou da acetona de lavagem dos diferentes passos.

A acetona de lavagem, após ser recuperada na destilaria, pode ser utilizada apenas no primeiro passo. Esta estratégia de utilização de solventes recuperados não se deve a menor qualidade dos mesmos (têm de cumprir com as especificações para poderem ser reintroduzidos), mas sim com a necessidade de reduzir os riscos associados à potencial presença de impurezas de processo em passos mais adiantados do processo de fabrico.

No caso do solvente 1, assumiu-se o mesmo procedimento do descrito anteriormente para o processo de produção de composto B, considerando-se a reintrodução deste solvente apenas no 1º e 2º passos, com mistura de 1:1 (v/v) de solvente 1 recuperado e solvente 1 fresco.

4. Avaliação Económica

Tabela 9 - Recuperação e destruição dos solventes envolvidos no processo.

	Custo de recuperação/destruição (€/ton)	Volume mistura (L)	Custo total (€)	Quantidade recuperada (L)	Custo do solvente recuperado (€/L)
Solvente1 1º Passo		9385	€€	4786,5	
Solvente1 2º Passo	€€	30075	€€	11247,8	€€
Acetona 2º Passo		1032	€€	877,8	
Acetona 3º Passo		1386	€€	1178,1	
Solvente3 3º Passo	€€	5707	€€	-	-
Custo final da recuperação/destruição de solventes para a campanha de xxxx' kg					€€€€

4.5. Estudo da viabilidade da preparação do catalisador x na Cipan

O catalisador é um dos componentes que mais peso tem na estrutura de custos no processo de composto A. Como tal, importa discutir se é viável a compra direta ao fornecedor do catalisador ou comprar as matérias-primas para a sua preparação na Cipan. Na Tabela 10 é apresentado a comparação do preço das duas hipóteses, para uma produção de xxxx' kg de composto A, que utiliza x kg de catalisador. É de referir que o custo do catalisador está inteiramente ligado ao preço de cotação do metal no mercado e este, por sua vez, está sujeito a constantes alterações, como se pode observar na Figura F1 dos anexos, relativa à estatística de vendas da empresa BASF (empresa líder na venda de metais preciosos) [17].

Os valores apresentados na Tabela 10 dizem respeito ao investimento inicial no catalisador para uma primeira campanha de produção, sendo que depois este poderá ser enviado para recuperação do metal para uma empresa especializada, diminuindo assim o preço associado ao mesmo nas campanhas seguintes. Este tema será abordado posteriormente no presente documento.

Tabela 10 – Comparação do preço do catalisador preparado na Cipan ou comprado ao fornecedor.

Preparação do catalisador na Cipan		Compra direta do catalisador
	Preço (€)	
Solução do metal	€	
Matéria-prima 6	€	
Acetona	€	-
Solvente 2	€	
Ácido x		
Total (€)	€€€€	€€€€€
€/kg de catalisador	€€	€€€

Escolha dos equipamentos onde realizar a preparação do catalisador

Foram anteriormente realizados testes de preparação do catalisador na Cipan, mas a uma escala piloto. No estudo de viabilidade de preparação do catalisador na unidade de síntese química da Cipan analisaram-se quais os reatores mais adequados para homogeneizar a mistura de 135 L (valor total da mistura considerando a produção de x kg de catalisador, mantendo as mesmas proporções utilizadas à escala piloto).

Os reatores presentes na unidade apresentam volumes com grande capacidade (na ordem dos 1000 L). As hipóteses que se apresentam abaixo, tiveram em consideração o volume mínimo de operação (por norma na Cipan, considera-se cerca de 33% do volume total):

A. Utilização do RAPZ1

O reator Z1 apresenta um volume total de 375 L. Atendendo ao referido anteriormente relativamente ao volume mínimo, tem condições para operar com uma mistura de 135 L. Incorpora também uma coluna de refluxo, necessária para manter a mistura à temperatura de 60°C. Contudo, e uma vez que na preparação do catalisador é utilizado ácido x 15% (v/v), e sendo que o referido reator não é esmaltado, existe um forte risco de corrosão do material do reator. Assim, caso se use este reator os investimentos necessários serão: i) Revestimento do reator com material quimicamente compatível; ii) Investimento num filtro prensa, instalado junto do reator (criação de uma linha de recolha de filtrados entre ambos) para filtração do catalisador.

B. Utilização do RAPZ2

É um reator esmaltado e com agitação tipo ancora, com um volume total de 2300 L sendo o volume mínimo de operação de 750 L. Contudo, para se completar este volume mínimo seria necessário preparar cerca de xx kg de catalisador o que daria para a realização de 36 lotes de composto A1, correspondentes à produção de xxx kg de composto A. Esta quantidade de

4. Avaliação Económica

catalisador, para além dos condicionamentos de mercado para escoar o produto, implica também um grande investimento inicial e um aumento do risco de deterioração do catalisador, decorrente de um tempo de maior espera.

A escolha do reator RAPZ2 implica ainda a necessidade de investimento numa coluna de refluxo, e a criação de uma linha de recolha de filtrados entre o RAPZ2 e o FPZ4.

Caso as necessidades de mercado o justifiquem o uso deste reator pode ser uma boa hipótese, pois ao acumular maiores quantidades poderá permitir minimizar os custos associados a recuperação do metal.

C. Aquisição de um reator

Coloca-se também a hipótese de aquisição de um reator esmaltado, com agitação e com coluna de refluxo incorporada, com capacidade para armazenar 300 L de solução, e criação posterior de uma linha de recolha de filtrados entre este e o FPZ4.

Em qualquer das hipóteses anteriores (A, B, C), a solução equacionada para a secagem do catalisador, envolve a utilização da estufa DVZ5.

Apesar de se constatar o potencial de poupança associado à preparação do catalisador internamente (ver Tabela 10), as opções indicadas são apenas uma análise dos requisitos de equipamentos/utilidades necessárias e a realidade das instalações/equipamentos já existentes nas instalações da Cipan. Todas as opções, inclusive a compra do catalisador, devem merecer reflexão mais aprofundada e estudadas em função de diferentes cenários de produção do composto A.

4.6. Recuperação do catalisador

Para além da análise da viabilidade/interesse na preparação do catalisador, outro fator com impacto na rentabilidade do projeto refere-se à possibilidade de recuperar o catalisador e aos custos associados a esta atividade.

No sentido de se procurar informação relativamente a possíveis metodologias a aplicar na recuperação do metal de soluções homogéneas, assim como aos seus custos associados, contactou-se uma empresa com quem a Cipan colabora de forma regular.

Em função da informação partilhada, foram sugeridas as seguintes operações de tratamento prévio da solução contendo o catalisador exausto (a realizar na Cipan):

- Destilação do solvente 1 presente nas águas-mães;

- Adicionar entre 15 a 20% (m/m) de matéria-prima 7 ao resíduo resultante do passo anterior (foi indicado, que a eficiência média de recuperação de metal é de cerca de X %).

Concluído o tratamento prévio indicado acima, deve então proceder-se ao envio da carga para as instalações da empresa. Para realização dos cálculos foi ainda indicado por esta que:

- O pré-tratamento da carga (incineração + amostragem e análise das cinzas) representa um custo associado de x a y €/kg de carga recebida pela empresa para recuperação;
- A refinação do metal das cinzas, com um valor de x a y €/g de metal recuperado, apresenta uma eficiência de cerca de Y %.

Na Tabela 11 é apresentado o custo estimado associado à recuperação do metal após uma campanha de produção de $xxxx'$ kg, que corresponde ao uso de X kg de catalisador.

Esta informação deve ser apenas tida como referência, pois é necessário serem feitas experiências, nomeadamente no sentido de validar se a matéria-prima 7, como coletor do metal, é efetivamente a melhor opção para o processo em causa. É também necessário verificar se os rendimentos indicados são confirmados, através de processos analíticos.

Tabela 11 – Preço da recuperação do catalisador após a primeira campanha de produção.

x kg de catalisador de Wilkinson		Custo (€)
% (m/m) de metal presente no catalisador	x %	
Quantidade de metal	x kg	
% de recuperação de metal do resíduo	X %	
% de recuperação de metal na refinaria	Y %	
Quantidade de metal recuperada final	x kg	
Quantidade de carga a enviar para tratamento	x^i kg	€ ⁱⁱ
Pré-tratamento da carga enviada	x (€/kg de carga recebida)	€
Custo da refinação do metal	y (€/g de metal recuperado)	€
Custo associado ao transporte ⁱⁱⁱ		€
Custo total de recuperação do metal (€)		€€€

ⁱ Catalisador + matéria-prima 7 adicionada ao resíduo; ⁱⁱ Custo da matéria-prima 7 adicionada ao resíduo; ⁱⁱⁱ Valor de referência do transporte do catalisador no processo de composto B.

4. Avaliação Económica

Uma vez que a recuperação do metal tem um rendimento inferior a 100 %, é necessário contabilizar as perdas deste. Assim, considerando a recuperação de x kg (tendo em conta os rendimentos referidos na Tabela 11), será necessário comprar os restantes xx kg para preparar o catalisador para a campanha seguinte de xxxx' kg de composto A, que poderá ser produzido na Cipan ou comprado. Na Tabela 12 é apresentado agora o custo associado aos x kg de catalisador, após a realização da 1ª campanha.

Tabela 12 – Custo do catalisador para a nova campanha de xxxx' kg de composto A.

	Preparado na Cipan	Compra Direta
Custo total de recuperação (€)	€	€
Qt de catalisador a preparar com o metal recuperado (kg)	€	€
Qt de catalisador necessário repor (kg)	€	€
Custo do catalisador necessário repor (€)	€	€
Custo total da preparação de x kg de catalisador (€)	€€€€	€€€€€
€/kg de catalisador	€€	€€€

Comparando os valores apresentados nas Tabela 10 e Tabela 12 conclui-se que através da recuperação do catalisador é possível reduzir significativamente os custos associados ao mesmo e, por consequência, reduzir o custo de produção após a 1ª campanha. No caso de se optar pela preparação na Cipan, o custo pode ser reduzido em cerca de 60 %. Uma redução de 54 % pode ser observada no caso da compra do catalisador já preparado, sendo que neste caso o preço será aproximadamente o dobro comparativamente ao custo de preparar a mesma quantidade de catalisador na Cipan.

4.7. Recuperação do composto A* das águas-mãe de filtração do 2º passo

Como referido no subcapítulo 2.2 o rendimento médio do segundo passo é de cerca de xx %, o que significa que se perdem nas águas-mãe de filtração yy % de composto A*.

No sentido de procurar melhorar a rentabilidade do processo, estudou-se a possibilidade de recuperação do composto A* perdido. O processo usual de recuperação envolve:

- 1) Adição de ácido X2 às águas-mãe com o isolamento do composto A* na forma de sal B, com um rendimento de x %;

- 2) Conversão do sal (conjuntamente com composto A1) em composto A2, com um rendimento associado de xx %.

O processo de recuperação aumenta o rendimento da conversão do composto A1 em cerca de 3,8 %. Apesar de parecer pouco significativo e tendo em conta as matérias-primas necessárias na conversão ao sal B, a recuperação das águas-mãe permite uma redução do preço final da campanha. Esta diminuição deve-se principalmente ao custo de produção do composto A1. Recorde-se que no primeiro passo, além do catalisador, é também utilizada composto 1, cujos custos associados são bastante elevados. Além disso, a recuperação das águas-mãe permite diminuir a produção de composto A1 (menos um lote) para se obter a mesma quantidade de composto A final, reduzindo assim os gastos com energia.

O preço associado às matérias-primas da campanha de xxxx' kg de composto A com recuperação das águas-mãe encontra-se no Anexo F e a análise quantitativa do processo encontra-se no subcapítulo 4.8, onde é feita a comparação com e sem recuperação das águas-mãe.

4.8. Avaliação conjunta de todas as hipóteses analisadas – Comparação dos diferentes cenários

Após o cálculo de todos os gastos referentes ao consumo de matérias-primas, catalisador, consumos energéticos, despesas com mão-de-obra e análise dos 4 cenários de produção, esquematizados Figura 5, foi efetuada uma análise no sentido de se avaliar a melhor opção para a produção. Para tal, foi avaliado o preço por quilograma de composto A para campanhas entre xxx kg e xxxx kg.

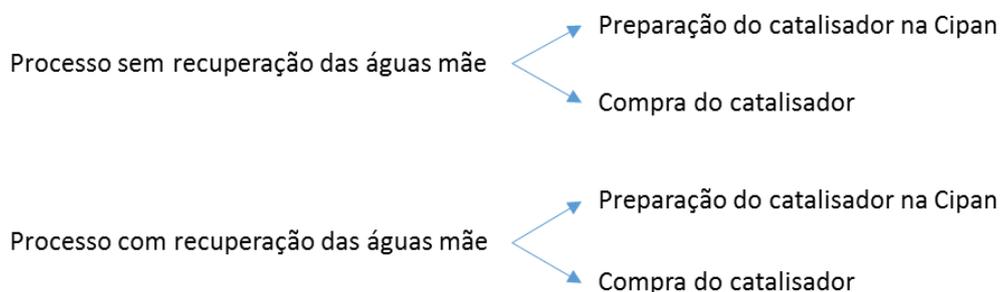


Figura 5 - Esquematização dos 4 cenários de produção do composto A.

4. Avaliação Económica

A avaliação dos diferentes cenários encontra-se apresentada na Figura 6. Uma vez que a recuperação das águas-mãe permite uma produção de composto A superior, o eixo das abcissas é diferente nos dois gráficos, pois o estudo foi realizado partindo da mesma quantidade de matérias-primas no primeiro passo.

Analisando os gráficos, é possível concluir que todos os cenários apresentam um aspeto semelhante, isto é, o preço por quilograma aumenta com o número de lotes e diminui enquanto este se mantém constante. Esta diminuição está associada ao facto dos preços fixos se manterem constantes para o mesmo número de lotes, uma vez que se considerou que os consumos de energia e o tempo de operação são independentes da quantidade produzida por lote. Analogamente, sempre que é necessário mais um lote de um dos passos, os custos fixos associados a este aumentam e assiste-se a um crescimento no custo por quilograma.

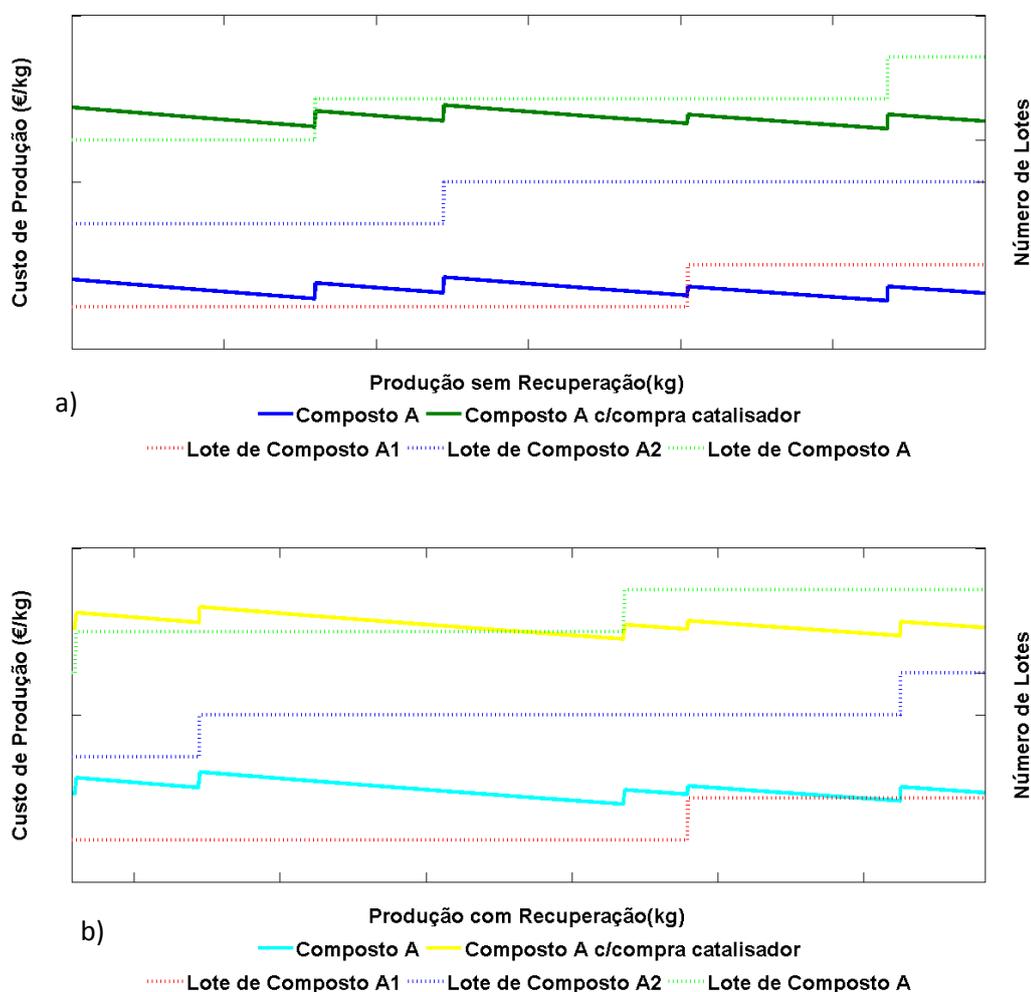


Figura 6 - a) Preço por quilograma do composto A sem recuperação das águas-mãe. b) Preço por quilograma do composto A com recuperação das águas-mãe.

Comparando os quatro cenários presentes, conclui-se que a opção mais rentável diz respeito à produção de composto A com recuperação das águas-mãe e preparação do catalisador na Cipan, com um custo mínimo de xxx €/kg. Por outro lado, a compra direta do catalisador apresenta um impacto negativo no preço final, sendo estes os piores cenários (com recuperação e sem recuperação). Em qualquer dos casos estudados, o custo mínimo de produção corresponde a campanhas de xxxx' kg.

Na Tabela 13 encontra-se o resumo do preço por quilograma de composto A, com ou sem recuperação das águas-mães e com preparação do catalisador na Cipan ou a sua compra direta, para uma produção de xxxx' kg.

Tabela 13 – Comparação do preço por quilograma dos quatro cenários de produção estudados.

	Sem recuperação das águas-mãe		Com recuperação das águas-mãe	
	Compra direta do catalisador	Catalisador preparado na Cipan	Compra direta do catalisador	Catalisador preparado na Cipan
Qt do composto A1 (kg)		x		y
# Lotes do composto A1		7		6
Qt do composto A1 por lote (kg)		x		y
Qt do composto A2 (kg)		x		y
# Lotes de composto A2		9		9
Qt do composto A2 por lote (kg)		x		y
Qt do composto A (kg)		xxxx		xxxx
# Lotes de composto A		11		11
Qt do composto A por lote (kg)		x		y
Total de matérias-primas 1º passo (€)		€€€€€		€€€€€€
Total de matérias-primas 2º passo (€)		€€€€		€€€€€
Total de matérias-primas 3º passo (€)		€€€		€€€
Custos associados ao catalisador (€)	€€		€€	€
Total de energia (€)		€€€		€€€
Total recuperação de solventes (€)		€€€		€€€
Custo de destruição do solvente 3 3º passo (€)		€€€		€€€
Custo de mão-de-obra (€)		€€€		€€€
Custo total (€)	€€€€€	€€€	€€€€	€€
Custo por kg de composto A (€)	xxx	xxx	xxx	xxx

4. Avaliação Económica

Os preços apresentados dizem respeito às campanhas subsequentes à primeira, pois no caso desta, com a aquisição dos X kg de catalisador e sem os solventes provenientes de recuperação, o preço será superior. O custo associado à primeira campanha está apresentado no Anexo F.

Apesar da recuperação das águas-mãe aumentar o rendimento da conversão do composto A1 em composto A2 apenas 3,8%, esta permite uma redução de 4,11 € por quilograma de composto A (considerando a preparação do catalisador na Cipan), que numa campanha de xxxx' kg significa uma poupança de xxx €. No entanto, caso a Cipan opte pela aquisição direta do catalisador, a recuperação permitirá uma poupança de yyy €.

Como se pode constatar na Tabela 13 e na Figura 7, grande parte dos custos de produção dizem respeito às matérias-primas, representando cerca de x % do custo total de produção. Estes custos estão maioritariamente ligados à composto 1, que em termos de custo, diz respeito a mais de x % das matérias-primas, como se pode observar na Figura 8.

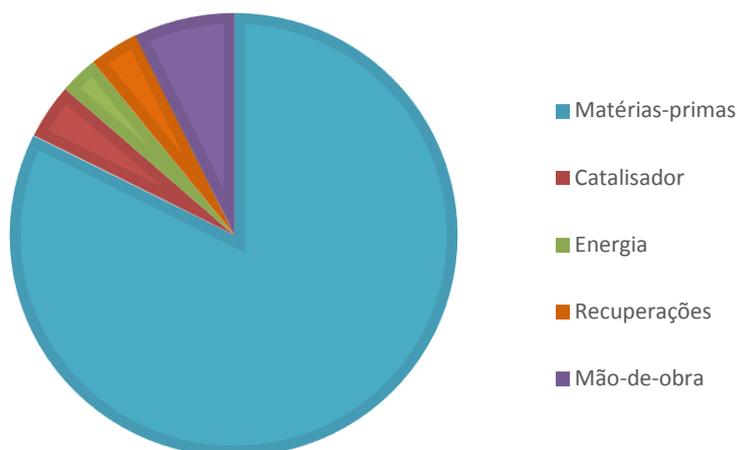


Figura 7 – Percentagem de custos de cada parcela no peso final do composto A.

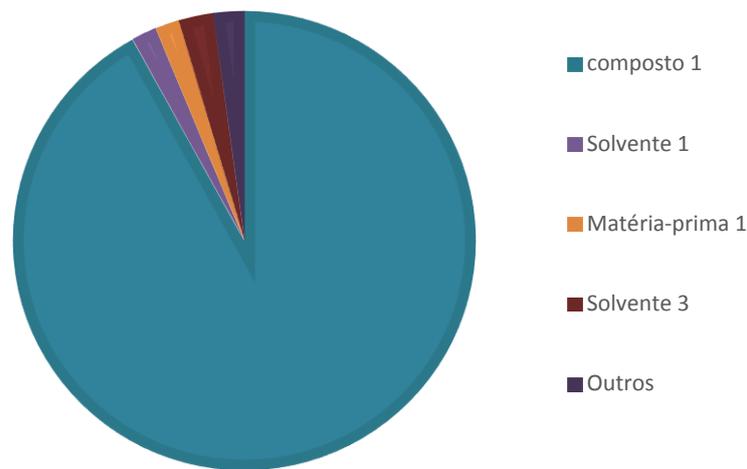


Figura 8 - Percentagem dos custos das matérias-primas utilizadas na produção do composto A.

Neste momento, poucas são as empresas que apresentam o DMF aprovado pela FDA para a produção do composto 1. As empresas que continuam a produzir já não o fazem de uma forma contínua, apenas por campanhas de produção e com a necessidade de haver um pedido com bastante antecedência para a sua produção. Isto causa um incremento no preço do composto 1, que neste momento se encontra nos x €/kg [18]. Assim, mesmo que haja uma otimização do processo em termos de energia, mão-de-obra, recuperação de solventes e de catalisador, a estabilidade de produção estará sempre dependente do mercado de composto 1, uma vez que esta é a matéria-prima principal para a produção de composto A.

É também importante referir que existe uma grande discrepância entre os valores de venda de composto A que a Cipan teve acesso. Se por um lado há clientes que indicam que há falta de produto no mercado e que estão disponíveis para pagar até cerca de 250 \$/kg, também há empresas (sediadas na China) que quando consultadas indicam preços para o composto A inferiores a 100 \$/kg.

Decorrente do anteriormente exposto, mais do que aplicar-se o rótulo de projeto viável/inviável em função de informação que carece validação, importa aqui sobretudo estimar qual o custo de produção de composto A e indicar-se a partir de que valores unitários de venda, que têm de ser garantidos pelos clientes, o projeto se torna viável. Deste modo, tendo em conta que existe a possibilidade de produzir uma campanha de xxx' kg a um preço de xxx €/kg, o processo será rentável se a Cipan vender o produto acima deste preço.

5. Conclusões e considerações finais

A realização deste trabalho permitiu estudar a viabilidade de adaptação da unidade de síntese química da Cipan para a produção de um outro API. Esta adaptação permite a rentabilização da unidade e dá a possibilidade à Cipan, consoante a procura de mercado, de se estabelecer com dois API, o composto B e o composto A.

Após o estudo da análise de mercado do composto A API, percebeu-se que existe uma forte escassez de antibióticos com formulações de composto A, principalmente nos Estados Unidos. Portanto, existe uma oportunidade para a Cipan se introduzir no mercado enquanto produtora.

Para a realização do estudo da adaptação da unidade de síntese química da Cipan, foram utilizados os registos dos testes realizados na unidade e utilizou-se como guia de trabalho o conteúdo necessário para a realização de um DMF presente no módulo 3 do CTD. Assim, determinou-se a produção por cada lote, o tempo necessário para a produção de uma determinada quantidade de composto A e as limitações do processo, sendo que a partir destas limitações foram sugeridas alterações de melhoria, que possibilitaram a passagem da produção das campanhas descontínua (conforme era apresentado nos registos de produção) para uma produção contínua.

As alterações do processo permitirão melhorias a nível de segurança e também de qualidade, pois o último passo do processo passará a ser realizado na expansão da síntese química, permitindo o cumprimento de boas práticas de fabrico e diminuindo o risco de possíveis contaminações do produto. A passagem da produção de forma descontínua a contínua trará vantagens em termos de tempo de produção que será reduzido de X dias para Y dias, além disso, aumenta-se a produção de xxxx para xxxx' kg de composto A. A importância desta redução de tempo reflete-se principalmente nos custos associados à mão de obra.

Após as alterações sugeridas avaliaram-se as ações e investimentos necessários realizar nos equipamentos, sendo que os principais investimentos prendem-se com as ligações a fazer entre as camisas dos reatores e os sistemas de arrefecimento, assim como na aquisição de um depósito de HCl com 0,5 m³ e com ligação ao exterior da síntese química.

Foi também efetuado o pré-estudo da viabilidade económica do processo, envolvendo os requisitos energéticos, de matérias-primas, mão-de-obra necessária e consumos de hidrogénio e vapor. Por fim, foi realizada uma comparação do preço por quilograma dos vários cenários estudados (recuperação das águas-mães e compra direta ou preparação do catalisador na Cipan), onde se concluiu que o cenário mais favorável diz respeito à produção do composto com

recuperação das águas-mães e com preparação do catalisador na Cipan. O estudo permitiu ainda concluir que as matérias-primas têm um peso muito significativo na estrutura dos custos.

Uma vez que as matérias-primas representam grande parte dos consumos e que a composto 1 é a que mais contribui para tal, mesmo que exista a possibilidade de melhoria em termos de otimização do processo, o preço final do composto A estará sempre dependente do preço deste. Como o preço atual da composto 1 se encontra na ordem de x €/kg, será difícil ter custos de produção baixos.

Com a recuperação das águas-mãe e a preparação do catalisador na Cipan, consegue-se uma produção de $xxxx'$ kg de composto A a um preço de xxx €/kg. Contudo, caso a Cipan não pretenda investir em equipamentos para a preparação do catalisador e opte pela sua comprar a uma entidade externa, terá um custo de produção de yyy €/kg. A partir destes valores unitários, que têm de ser garantidos pelos clientes, o projeto de produção de composto A torna-se viável e assegura-se o lucro na produção.

Como trabalho futuro, deverá ser estudada a possibilidade de produção da composto 1 na Cipan e perceber por que razão existem tão poucas empresas a produzi-la. Também deverá ser analisada a razão da discrepância no valor que a Cipan teve acesso para o preço de mercado do composto A, podendo este vir a ser diferente dos referidos, tornando a produção mais plausível e prometedora.

Referências

- [1] "AtralCipan." [Online]. Available: <http://www.atral.pt/cipan/sobre-a-cipan/perfil-da-empresa>. [Accessed: 10-Apr-2015].
- [2] C. N. Araújo, "A AtralCipan e o mercado farmacêutico," 2013. [Online]. Available: <http://casamericalatina.pt/2013/10/10/a-atralcipan-e-o-mercado-farmaceutico-do-peru/>. [Accessed: 18-May-2015].
- [3] W. Dürckheimer, "Tetracyclines: Chemistry, Biochemistry, and Structure-Activity Relations," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 14, no. 11, pp. 721–734, 1975.
- [4] P. M. Wright, I. B. Seiple, and A. G. Myers, "The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 53, pp. 8840–8869, 2014.
- [5] J. Hlavka and J. Boothe, "The tetracyclines," in *Progress in Drug Research*, 1st ed., vol. 17, Birkhauser Verlag Basel, 1973, pp. 210–236.
- [6] A. N. Sapadin and R. Fleischmajer, "Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, pp. 258–265, 2006.
- [7] R. a. Greenwald, W. Hillen, and M. L. Nelson, *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine*, 1st ed. Birkhäuser Basel, 2001, p. 336.
- [8] M. Wolk, "The Pfizer Tetracycline Patent," *Jounal Pat. Off. Soc.*, pp. 381–384, 1955.
- [9] B. Patricia and H. Jones, "Tetracyclines," in *Antibiotic Discovery and development*, 1st ed., Springer US, 2012, pp. 147–179.
- [10] A. Kogawa and H. Salgado, "Doxycycline Hyclate: a Review of Properties, Applications and Analytical Methods," *Int. J. Life Sci. Pharma Res.*, vol. 2, no. 4, pp. 11–25, 2012.
- [11] J. J. Beereboom, R. K. Blackwood, H. H. Rennhard, and J. C. R. Stephens, "alpha-6-deoxytetracycline derivatives and process," US3200149 A, 1965.
- [12] M. L. Nelson and S. B. Levy, "The history of the tetracyclines," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1241, pp. 17–32, 2011.
- [13] J. J. Korst, "Process for producing alpha-6-deoxytetracyclines," US3444198, 1969.
- [14] A. Mortreux and F. Petit, *Industrial Applications of Homogeneous Catalysis*, 1st ed. D. Reidel Publishing Company, 1988, p. 360.
- [15] G. Krsek, "Process for the production of alpha-6-deoxytetracyclines," US5049683, 1991.
- [16] G. S. Schulz, "Estudo da hidrogenação catalítica de NBR," Dissertação de Pós-Graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.
- [17] BASF, "Metal Price History Charts." [Online]. Available: <http://apps.catalysts.basf.com/apps/eibprices/mp/DPCharts.aspx>. [Accessed: 26-May-2015].

- [18] FDA Food and Drug Administration, "Drug Master Files (DMFs)," *Dezembro de 2014*. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/DrugMasterFilesDMFs/UCM2007046>. [Accessed: 01-Apr-2015].
- [19] D. M. D. Barbosa, "Identification, isolation and characterization of impurities in two active pharmaceutical ingredients," *Dissertação de Doutoramento, Instituto Superior Técnico – Universidade de Lisboa*, 2010.
- [20] European Medicines Agency, "Guideline on Active Substance Master File Procedure," 2012. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120687.pdf. [Accessed: 02-Jun-2015].
- [21] Cipan, "Análise do mercado de API - Documentação interna da Cipan."
- [22] Cipan, "Dados da IMS Health - Documento interno da Cipan (confidencial)."
- [23] CDC Health Alert, "Nationwide Shortage of Doxycycline: Resources for Providers and Recommendations for Patient Care," 2013. [Online]. Available: <http://emergency.cdc.gov/han/han00349.asp>. [Accessed: 28-Mar-2015].
- [24] US News Health, "U.S. Prices Soaring for Some Generic Drugs, Experts Say," 2014. [Online]. Available: <http://health.usnews.com/health-news/articles/2014/11/12/us-prices-soaring-for-some-generic-drugs-experts-say?page=2>. [Accessed: 01-Apr-2015].
- [25] S. C. Erickson, W. Qiu, and B. V. Patel, "Trends in High-Cost Generic Drug Utilization and Spend," *AJMC*, 2015. [Online]. Available: http://www.ajmc.com/publications/ajpb/2015/AJPB_JanuaryFebruary2015/Trends-in-High-Cost-Generic-Drug-Utilization-and-Spend. [Accessed: 01-Mar-2015].
- [26] Harvard Medical School, "News Review From Harvard Medical School - U.S. Investigates Generic Drug Price Hikes," 2014. [Online]. Available: <http://www.intelihealth.com/article/us-investigates-generic-drug-price-hikes>. [Accessed: 02-Apr-2015].
- [27] V. S. Roldão and J. Ribeiro, *Organização da produção e das operações - da concepção do produto à organização do trabalho*, 1ª Edição. Monitor, 2004.
- [28] J. Pinto, *Gestão de operações na Indústria e nos Serviços*. LIDEL - Edições Técnicas, 2006.
- [29] FDA, "Drug Applications and Current Good Manufacturing Practice (GMP)," 2014. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm090016.htm>. [Accessed: 15-Apr-2015].
- [30] The United States Pharmacopeial Convention, "U.S. Pharmacopeia National Formulary," 2015. [Online]. Available: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>. [Accessed: 21-May-2015].
- [31] D. W. Green and R. H. Perry, *Perry's Chemical Engineers*, 8th ed. McGraw-Hill, 2008, p. 2400.
- [32] R. Morrison and R. Boyd, *Química Orgânica*, 16th ed. Calouste Gulbenkian Lisboa, 2011, p. 1640.

Anexos

Anexo A – Cronograma do planeamento do trabalho;

Anexo B – *Layout* da unidade de síntese química;

Anexo C – Registos de produção e alteração aos registos de produção;

Anexo D – Especificação técnica dos equipamentos;

Anexo E – Especificação técnica e instrução técnica das matérias-primas;

Anexo F – 1) Capacidade Calorífica; 2) Variação do preço de ródio; 3) Custo da 1ª Campanha; 4) Custos das matérias-primas de recuperação das águas-mãe.

Por questões de confidencialidade os anexos não serão apresentados.