

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS
UTILIZADAS PELA INDÚSTRIA NO
*SCALE-UP***

GUILHERME SECANHO DO PRADO

PORTO ALEGRE, 2024

REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PELA INDÚSTRIA NO *SCALE-UP*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito à obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Andreas Sebastian Loureiro Mendez

Porto Alegre, 2024

Dedico este a todos que me levam no seu peito.

RESUMO

A pesquisa científica é essencial para o desenvolvimento de novas tecnologias, proporcionando respostas a questões e demandas da sociedade através de um método sistemático e rigoroso. Inicia-se com a formulação de perguntas, experimentos e coleta de dados, permitindo a validação de hipóteses e a obtenção de resultados fidedignos. No entanto, a transição entre o desenvolvimento de um produto em laboratório para a sua produção em larga escala dentro de uma indústria deve ser feita tomando certos cuidados pois este escalonamento apresenta desafios próprios. Este processo envolve a adaptação de metodologias e equipamentos, bem como ajustes nos parâmetros operacionais para garantir a eficiência industrial.

Um dos métodos de se enxergar o *scale-up* é por meio de 4 etapas, sendo estas pesquisa, desenvolvimento com foco no produto, desenvolvimento com foco no processo e desenvolvimento de escala piloto, onde cada etapa tem seus próprios desafios e metas. Assim como cada etapa tem seus desafios, cada forma farmacêutica demanda um cuidado específico nos seus pontos críticos. Alguns casos reais são discutidos, como a otimização da síntese de fluconazol e a produção de comprimidos de bromoprida.

Após revisar os artigos, conclui-se que o *scale-up* é crucial na indústria farmacêutica, permitindo o planejamento e a mitigação de problemas potenciais. A expertise dos farmacêuticos e químicos é essencial, pois eles ajustam com precisão solventes, temperaturas, velocidades dos equipamentos e quantidades de adjuvantes, além de buscar alternativas mais econômicas e sustentáveis. Seu conhecimento é fundamental para adaptar a produção de medicamentos da escala de bancada para a escala industrial, escolhendo os equipamentos mais adequados e otimizando o processo.

ABSTRACT

Scientific research is essential for the development of new technologies, providing answers to societal questions and demands through a systematic and rigorous method. It begins with the formulation of questions, experiments, and data collection, allowing for the validation of hypotheses and the obtaining of reliable results. However, the transition from the development of a product in the laboratory to its large-scale production in an industry must be carried out with certain precautions, as this scaling-up presents its own challenges. This process involves adapting methodologies and equipment, as well as making adjustments to operational parameters to ensure industrial efficiency.

One method of approaching scale-up is through four stages: research, product-focused development, process-focused development, and pilot-scale development, where each stage has its own challenges and goals. Just as each stage has its challenges, each dosage form demands specific care in its critical points. Some real cases are discussed, such as the optimization of fluconazole synthesis and the production of bromopride tablets.

After reviewing the articles, it is concluded that scale-up is crucial in the pharmaceutical industry, allowing for the planning and mitigation of potential problems. The expertise of pharmacists and chemists is essential, as they precisely adjust solvents, temperatures, equipment speeds, and amounts of excipients, while also seeking more economical and sustainable alternatives. Their knowledge is fundamental in adapting drug production from bench scale to industrial scale, selecting the most suitable equipment and optimizing the process.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Etapas fundamentais do escalonamento na ótica industrial.	10
Figura 2. Primeira rota sugerida para a síntese do Fluconazol.	14
Figura 3. Segunda rota sugerida para a síntese do Fluconazol.	15
Figura 4. Terceira rota sugerida para a síntese do Fluconazol.	15
Figura 5. Quarta rota sugerida para a síntese do Fluconazol.	16
Figura 6. Quinta rota sugerida para a síntese do Fluconazol.	16

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVO.....	10
2.1 Objetivo Geral.....	10
3 METODOLOGIA.....	11
4 ESCALONAMENTO (SCALING-UP) NA INDÚSTRIA – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ACERCA DA TEMÁTICA.....	12
4.1 As 4 etapas.....	12
4.1.1 Pesquisa.....	12
4.1.2 Desenvolvimento com foco no produto.....	12
4.1.3 Desenvolvimento com foco no processo.....	16
4.1.4 Desenvolvimento da escala piloto.....	17
4.2 A realidade na indústria e casos reais.....	17
5 CONCLUSÃO.....	21
6 REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

A tecnologia tem sua origem dentro de universidades e empresas numa escala laboratorial, onde ideias inovadoras são desenvolvidas e refinadas carregando adiante o conhecimento construído ao longo da história humana. No entanto, para que essas ideias sejam realmente transformadoras, é crucial que haja um planejamento após a escala laboratorial para sua produção em escala industrial para atender o mercado global que demanda não apenas produtos de alta qualidade e eficiência, mas também uma implementação das tecnologias de uma maneira eficaz.

O *scale-up*, ou escalonamento, é a passagem da escala laboratorial para a escala industrial reproduzindo os resultados e otimizando os seus processos químicos e físicos para atender às demandas de produção em larga escala. Essa passagem busca validar a viabilidade técnica, econômica, além de sua eficiência energética e a conformidade regulatória das tecnologias, visando a garantia da qualidade de todo o processo (THORPE, RIDGMAN, 2016).

Na indústria existem dois principais olhares à implementação do *scale-up*, o que se preocupa com a adaptação aos parâmetros da matéria, como transferência de calor (AGALLOCO, CARLETON, 2007), velocidade de reação ou decomposição exotérmica (KIRK-OTHMER, 2007). O segundo tipo de escalonamento é relacionado com os equipamentos (AGALLOCO, CARLETON, 2007). Esta etapa leva em consideração o aumento de volume e a capacidade de cada um, como também busca entender as limitações que cada produto pode enfrentar em uma larga escala.

Por muito tempo o *scale-up* foi realizado pela indústria utilizando o método da “tentativa e erro” (PAULA, RIBEIRO, 2001) e até os dias atuais não se segue uma única metodologia para a implementação do escalonamento dentro das indústrias, pois existem diversas formas farmacêuticas, cada uma com suas próprias características físico-químicas e reações juntamente dos desafios ligados a estas características. Uma das metodologias empregadas é pensar no processo do escalonamento em 4 etapas interconectadas como demonstrado na figura 1.

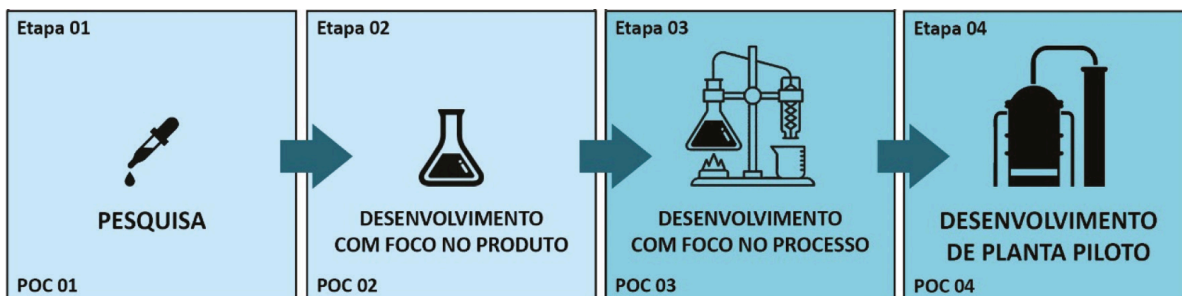


Figura 1. Etapas fundamentais do escalonamento na ótica industrial. (Fonte: Pires Vasconcellos, Elimar, 2012).

Com base no contexto apresentado acima, o presente trabalho traz uma proposta de revisão bibliográfica aplicada aos conceitos e aplicações do escalonamento (*scaling-up*) junto à indústria, com perspectiva de acesso a novas informações, que contribuam com o conhecimento técnico-científico.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as dificuldades encontradas pelas indústrias farmacêuticas na implementação do *scale-up*, bem como estratégias relacionadas. A partir desta busca em base de dados, as informações foram organizadas de forma a permitir melhor compreensão acerca da temática destacada.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica sistemática, com o objetivo de identificar e analisar estudos relevantes sobre o *scale-up*, escalonamento em indústrias farmacêuticas e seus processos. A pesquisa foi conduzida utilizando-se da base de dados SciELO, Lume UFRGS e livros abrangendo publicações realizadas a partir de 2000.

As palavras-chave utilizadas incluíram *scale-up*, escalonamento, *process optimization*, *technology transfer*, *upscaling*. A busca foi realizada em português e inglês.

4 ESCALONAMENTO (SCALING-UP) NA INDÚSTRIA – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ACERCA DA TEMÁTICA

4.1 As 4 etapas

4.1.1 Pesquisa

A pesquisa é o ponto de partida do desenvolvimento de qualquer tecnologia nova, pois esta busca responder questões e atender as demandas que temos em sociedade em diversos campos do saber. A pesquisa se estrutura através do método científico, um conjunto de passos sistemáticos e rigorosos que permitem a investigação e a validação de hipóteses de forma objetiva e replicável.

A pesquisa começa com a formulação de uma pergunta (CLARK; CASTRO, 2003), buscando entender algum problema ou algum fenômeno, assim definindo os passos a serem tomados. A partir desta pergunta, são realizados experimentos, observações e coleta de dados, utilizando-se de metodologias próprias para cada uma das abordagens. Os dados obtidos, por sua vez, são interpretados gerando resultados que permitem a formulação de conclusões e respostas que são colocadas à prova para garantir a repetibilidade do processo de maneira crítica.

Após a formulação da linha de pesquisa, a definição do objeto ou processo de interesse, e a obtenção de resultados fidedignos a ciência tem uma nova dificuldade, como trazer esse avanço para o mercado de maneira eficaz e em larga escala. É nesta etapa do processo criativo de um produto que entra o *scale-up* para levar o produto da bancada para uma planta piloto.

4.1.2 Desenvolvimento com foco no produto

O desenvolvimento com foco no produto é a primeira etapa onde se começa a pensar no escalonamento de fato, aumentando as quantidades de insumo utilizadas e mudando vidrarias e equipamentos de bancada para comportar os reagentes na escala dos litros e quilogramas. Ao realizar esta passagem para a utilização de dezenas de vezes mais insumos encontra-se um dos primeiros desafios a ser pensado e ajustado. Na etapa de pesquisa os insumos de laboratório utilizados são de extrema pureza e equipamentos de altíssima sensibilidade para a realização da reação, insumos estes que são de elevado custo tornando-os insustentáveis para a implantação de uma produção em larga escala.

Neste momento utiliza-se matérias-primas voltadas ao mercado industrial, onde a pureza não equivale à mesma dos produtos utilizados na primeira etapa. Então surge o primeiro desafio do *scale-up*, ajustar a concentração dos reagentes, a temperatura da reação, a intensidade da agitação, o tempo da reação em cada um dos equipamentos.

O entendimento detalhado do seu produto e dos processos envolvidos na obtenção dele, juntamente das suas reações, é fundamental para o sucesso no escalonamento para etapas de implantação de uma planta piloto. Este entendimento permite a antecipação de problemas e imaginar rotas alternativas na síntese, cortando drasticamente gastos futuros que surgiriam destes mesmos problemas.

Um caso de estudo se pode trazer para ilustrar esta discussão é o aperfeiçoamento da síntese de fluconazol (Menozzi, Cheyene, 2017), que ao longo dos anos diversos pesquisadores propuseram rotas para aperfeiçoar o processo, sendo aumentando o seu rendimento, diminuindo tempo de reação ou cortando etapas de purificação do composto obtido.

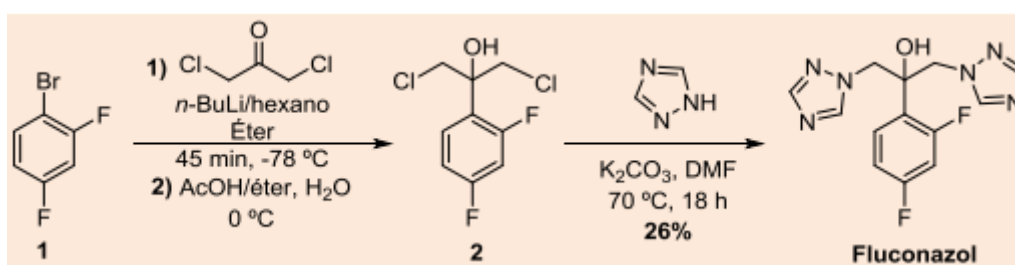


Figura 2. primeira rota sugerida para a síntese do Fluconazol. (Fonte: Menozzi, Cheyene, 2017)

A primeira rota sintética do fluconazol, idealizada por Richardson em 1983, foi descartada pelo uso do $n\text{-BuLi/hexano}$, uma molécula que apresenta um risco enorme pois em contato com a água reage vigorosamente, podendo causar explosões quando saísse da escala laboratorial para um tanque industrial. Para contornar este impeditivo Richardson desenvolveu uma nova rota, partindo de uma nova molécula e substituindo os sintomas anteriores, chegando à rota descrita abaixo, porém esta ainda não satisfazia completamente o mercado pois o seu rendimento final era muito baixo.

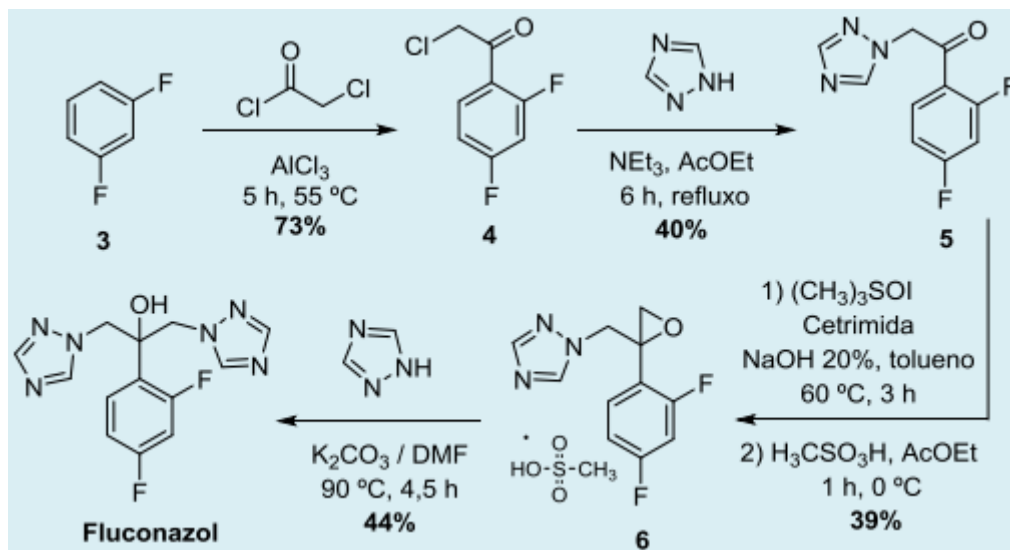


Figura 3. segunda rota sugerida para a síntese do Fluconazol. (Fonte: Menozzi, Cheyene, 2017)

Uma outra rota sintética desenvolvida em 1993 por Narayanan et al, resolvendo o problema do baixo rendimento, alterando o final da segunda rota desenvolvida pelo Richardson, porém trazendo consigo um novo ponto a ser otimizado pelos pesquisadores, o tempo longo de reação, onde para ser feito o processo completo chegava-se até 24 horas devido a presença de reagentes parcialmente solúveis no meio reacional.

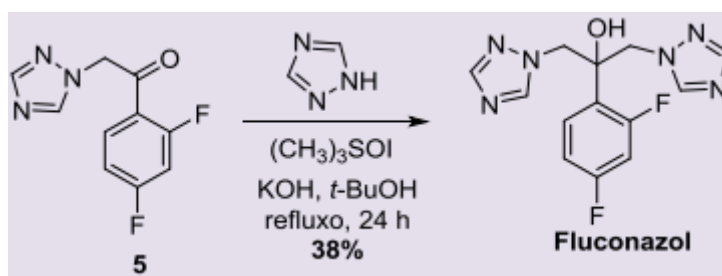


figura 4. terceira rota sugerida para a síntese do Fluconazol. (Fonte: Menozzi, Cheyene, 2017)

Buscando resolver este problema da rota desenvolvida por Narayanan et al., Kim et al. sugeriu a substituição dos solventes para uma mistura 1:1 de água e isopropanol, possibilitando assim uma maior solubilidade dos reagentes diminuindo drasticamente o tempo reação e seu rendimento nesta etapa final.

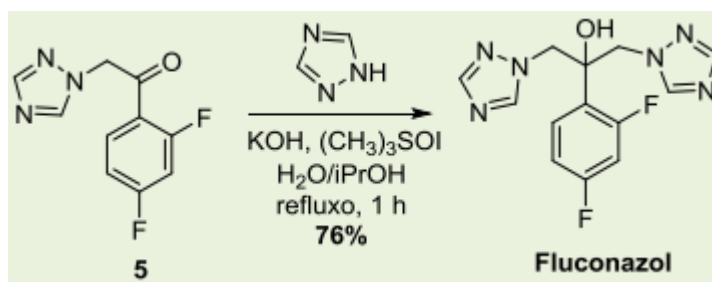


Figura 5. quarta rota sugerida para a síntese do Fluconazol. (Fonte: Menozzi, Cheyene, 2017)

E como último passo no desenvolvimento e otimização da síntese de fluconazol para atender o mercado farmacêutico com um produto melhor, mais rápido, e com custo reduzido foi pensado em uma maneira de melhorar o rendimento das etapas iniciais, chegando à rota que trabalha-se hoje por sua alta eficiência, baixo risco e baixo tempo de reação

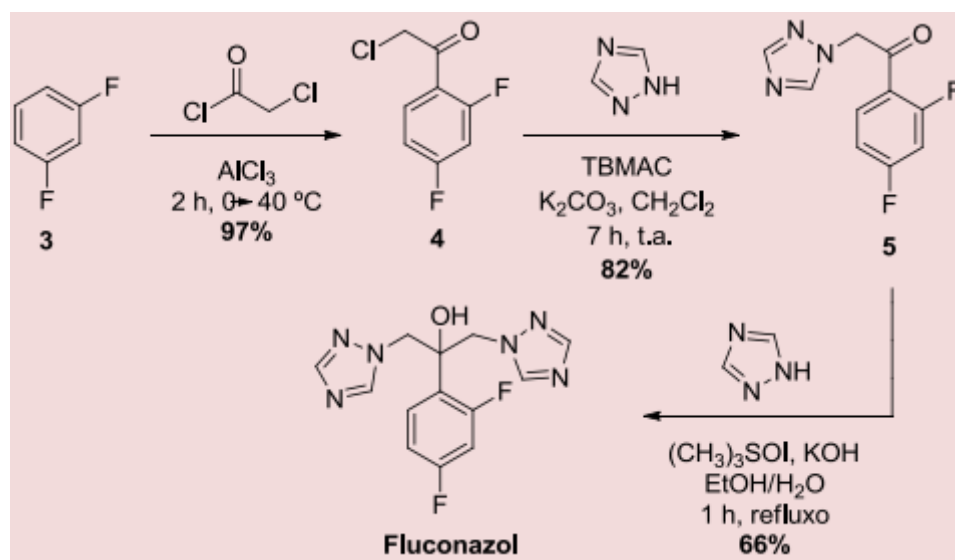


Figura 6. quinta rota sugerida para a síntese do Fluconazol. (Fonte: Menozzi, Cheyene, 2017)

Com isto pode-se observar que o escalonamento nesta etapa do desenvolvimento com foco no produto pode levar em consideração diversos fatores, como os trabalhados ao longo de décadas na otimização da síntese de fluconazol, buscando ainda na escala de bancada antecipar os problemas causados pela reação como o risco de explosão da primeira rota de síntese, e reduzir o custo como desenvolvido no trabalho de Kim *et al.* (1998), reduzindo o tempo necessário para produção do lote, cortando gastos com energia.

4.1.3 Desenvolvimento com foco no processo

Nesta etapa do escalonamento, os processos unitários e os equipamentos industriais são postos em primeiro plano. Cada processo, seja este mistura, aquecimento, moagem ou filtração, apresenta seus próprios obstáculos específicos e soluções, soluções estas que necessitam ser eficazes para que esses desafios sejam superados, assim garantindo a eficiência e a viabilidade das operações industriais.

O ajuste dos parâmetros operacionais e a escolha adequada de cada equipamento são cruciais para superar os desafios apresentados durante o escalonamento. Fatores como a taxa de transferência de calor devem ser meticulosamente otimizados, tendo em vista, por exemplo o trabalho de Tulcidas *et al* (2019), que na escala de bancada o aquecimento feito em vidrarias será diferente do aquecimento feito em reatores e tanques, onde a distância do centro de massa do reator é consideravelmente maior que a distância dentro de beckers e erlenmeyers, fazendo assim que o aquecimento não seja uniforme, necessitando de um misturador para que o calor seja distribuído de maneira uniforme por toda a reação.

No trabalho de Vasconcellos *et al.* (2021) foi comentado um caso de estudo para ilustrar o pensamento necessário nesta etapa do escalonamento destacado a seguir.

No contexto de uma dissertação de mestrado, foi estudado, em escala de laboratório, um processo de transformação de um rejeito orgânico em um novo produto. Uma das etapas que (era) feita em escala de bancada era uma filtração a vácuo em um funil de Büchner. Essa etapa era crítica e fazia com que o processo fosse extremamente demorado. Já era sabido que para aumentar a escala teria que ser feito com que esse processo de separação ocorresse utilizando algum outro equipamento/operação unitária industrial (...) Foram discutidas algumas possibilidades industriais: inicialmente centrífuga e filtro prensa, porém, esse tipo de equipamento não estava disponível no laboratório.

Para testar se a separação desse produto do meio aquoso funcionaria via centrifugação ou filtro prensa, foi preparado 1 litro de amostra e essa amostra enviada para empresas que vendiam esse tipo de equipamento. Depois de algumas semanas, várias respostas de eficiências que foram extremamente importantes para decidir como o processo poderia acontecer em escala industrial foram obtidas (...). (VASCONCELLOS *et al.*, 2020, p. 379)

O caso de estudo acima ajuda a demonstrar a importância do completo entendimento de todas as fases, como o exemplo da fase de filtração onde o tempo necessário para realizar esta única etapa compromete o processo de obtenção do

produto desejado, assim destacando estas como uma das fases críticas onde se têm o maior potencial de otimização para se buscar alternativas e pesquisar novos processos com o intuito de tornar a obtenção do produto mais lucrativa.

4.1.4 Desenvolvimento da escala piloto

Por fim, o trabalho de Vasconcellos *et al.* 2021 traz como a última etapa do escalonamento de tecnologias o desenvolvimento da escala piloto. É nesta etapa que o processo começa a utilizar a escala de dezenas de quilogramas até toneladas de insumos, extrapolando a reação ao seu limite e à capacidade dos equipamentos industriais. Utilizando-se de cada uma das etapas anteriores, do desenvolvimento da pesquisa, do ajuste da química da reação no desenvolvimento com foco no produto, com os instrumentos e maquinários escolhidos na etapa de desenvolvimento com foco no processo chega-se ao ponto onde a implantação de uma primeira escala piloto é possível.

Esta etapa ainda não traz consigo o verdadeiro tamanho e potencial que será explorado pelo setor de produção da empresa, mas sim um primeiro local onde as tecnologias escolhidas são postas a prova na confecção do produto final, ainda sujeitas a pequenos ajustes como destacado no trabalho de Paula e Ribeiro (2001).

O tempo de solubilização de substâncias ativas no solvente é determinado empiricamente na escala piloto (...) retirando-se amostras pela válvula de descarga até que não haja mais sólidos em suspensão. Se o processo demorar 10 min, se estabelece um tempo um pouco maior, 15 a 20 min, para garantir que todos os fármacos tenham se solubilizado e se padroniza este tempo de agitação. Mostrando um dos diversos ajustes realizados na escala piloto (p.27).

4.2 A realidade na indústria e casos reais

Ainda trazendo o trabalho de Paula e Ribeiro (2001) foi destacado em cada uma das formas farmacêuticas quais são os principais desafios enfrentados por farmacêuticos e químicos em suas carreiras dentro de indústrias farmacêuticas nacionais e internacionais. Nos parágrafos abaixo estão destacados os principais pontos.

Os problemas enfrentados no escalonamento de formas farmacêuticas sólidas, principalmente em comprimidos e drágeas, são a mistura de pós não aceitar compressão, friabilidade alta, dureza excessiva, *capping* ou aderência do pó, ou de granulado, aos punções, para resolver cada um desses problemas existem diversas

técnicas.

A alta friabilidade e capping são causados por grânulos muito secos. De uma forma geral, a umidade residual do grânulo deve estar entre 3 e 4%.

O capping poderá ser causado por granulometria caso se pretenda preparar um comprimido pequeno com grânulos muito grandes. Comprimidos de até 11 mm de diâmetro devem ser preparados com grânulos de 1 mm ou menos. Comprimidos maiores que 11 mm devem ser preparados com grânulos de 1,5 mm, no máximo.

A aderência de pós aos punções é determinada pelo excesso de umidade nos grânulos. Reduzir a umidade residual a 3 ou 4%, ou aumentar a concentração de adjuvantes antiaderentes, geralmente resolve o problema.

A dureza do comprimido está relacionada com a quantidade de aglutinante presente ou à força de compressão da máquina e pode comprometer o tempo de desintegração do mesmo. Deve-se ajustar a quantidade de aglutinante, a força de compressão para cada tipo de formulação, durante o scaling-up, e padronizar. Como última opção adicionar desintegrantes potentes como glicolato sódico de amido.

Algumas vezes, durante o desenvolvimento ou durante a produção corrente de uma fórmula registrada, recebe-se novo lote de matéria-prima e/ou adjuvante proveniente de fornecedor não habitual. É comum que o comprimido sofra modificações nas suas especificações de qualidade, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução. Nestes casos, o lote é triturado e o pó obtido é granulado novamente para ser submetido a nova compressão. A compressão deve sofrer modificações nos seus parâmetros, na expectativa de que o comprimido venha a cumprir as especificações de qualidade, e em alguns casos, a última opção é modificar a fórmula, adicionando-se outros adjuvantes para se contornar o problema (PAULA E RIBEIRO, 2001, p.26-27).

Os relatos acima trazem um pouco do que se pensa dentro da indústria sobre o escalonamento e como deve ser feito, e os pontos críticos que são observados dentro da produção para que se tenha a otimização realizada para atender as demandas do mercado.

No trabalho de Braga, *et al.* (2021) é relatado um caso enfrentado por pesquisadores recentemente, onde após o cenário de uma pandemia causada pelo Covid-19 iniciou-se a fabricação do antiviral Remdesivir. Um problema foi encontrado no seu escalonamento dentro de sua rota de síntese, onde ao sair de uma reação contendo 0,2 g de reagente para uma contendo de 66 g reagente observou-se um declínio no rendimento da reação.

Para sanar este problema os pesquisadores encontraram uma solução, a remoção de um dos reagentes envolvidos, o ácido trifluoracético (TFA), ao remover o TFA foi encontrado um rendimento de 88% na etapa da reação, porém o mesmo não se manteve quando foi escalonado para 250 kg de reagentes, ao realizar este aumento o rendimento caiu drasticamente sendo necessária a reintrodução do TFA e

um ajuste na temperatura da reação, diminuindo de -30 °C para -40 °C.

O processo de escalonamento das formas farmacêuticas líquidas apresenta diversos desafios. Entre os problemas mais comuns estão a estabilidade físico-química das soluções, a compatibilidade dos excipientes e a manutenção da homogeneidade durante a produção em larga escala. Além disso, garantir a uniformidade do produto final é essencial, o que requer um controle rigoroso dos parâmetros de processo. A seleção apropriada de conservantes é fundamental para prevenir contaminações microbianas e assegurar a qualidade e segurança dos produtos líquidos. Superar esses desafios exige o desenvolvimento contínuo de tecnologias avançadas e métodos de controle de qualidade rigorosos para garantir a eficácia terapêutica das formas farmacêuticas líquidas.

As formas farmacêuticas semissólidas, como cremes, géis e pomadas, também enfrentam desafios significativos no processo de escalonamento. A consistência e a estabilidade dessas preparações podem ser difíceis de manter quando se passa da produção em pequena escala para a produção em larga escala. Questões como a uniformidade da dispersão de ingredientes ativos, a viscosidade adequada e a estabilidade contra separação de fases são críticas. A escolha dos excipientes e a otimização do processo de mistura são fundamentais para garantir a qualidade do produto final. Além disso, é necessário um controle rigoroso da temperatura e das condições de armazenamento para prevenir a degradação do produto. A implementação de métodos de controle de qualidade robustos e a utilização de tecnologias avançadas de produção podem ajudar a mitigar esses desafios e assegurar a eficácia e segurança das formas semissólidas.

A fabricação de formas farmacêuticas semissólidas conta com uma etapa crítica durante seu processo, a homogeneização em moinho. Este processo é fundamental na estabilidade da emulsão, uma vez que a partir dele que se obtém partículas pequenas das fases aquosa e oleosa. A falha em considerar o aumento do volume de reação e a superfície de contato entre as fases leva à quebra do sistema de emulsão e assim perde-se o aspecto homogêneo da forma farmacêutica resultando em perda do lote e dos insumos.

A adaptação de parâmetros é comumente realizada pelo método da tentativa e erro como citado anteriormente. Um caso que ilustra bem a utilização desta técnica é demonstrado no trabalho de Ferreira *et al.* (2014) onde é estudado a otimização na

produção em larga escala de comprimidos de Bromoprida liberação prolongada. No estudo quatro variáveis foram testadas, sendo elas as que exercem o maior impacto no peso (velocidade de rotação e a posição do sistema de dosagem) e dureza (distâncias entre dois punções e a distância entre o topo do punção superior e o rolo de compactação) final dos comprimidos.

O trabalho foi conduzido estudo fatorial DOE (Design of Experiments) e a análise dos resultados com o software Minitab™ foi essencial para compreender a correlação entre as variáveis estudadas e assim obter parâmetros otimizados para a produção em larga escala do medicamento dentro da indústria.

Porém existem estudos que buscam validar métodos de previsão de resultados do escalonamento, utilizando diversas abordagens e modelos matemáticos para prever com maior precisão os comportamentos em larga escala. Essas pesquisas visam minimizar os riscos associados ao processo de scale-up, oferecendo dados e simulações que ajudam a entender como os parâmetros operacionais podem afetar o desempenho em uma escala maior. Além disso, a validação desses métodos é crucial para garantir que as variáveis críticas sejam adequadamente controladas, contribuindo para um processo mais eficiente e economicamente viável. (WIRGES *et al.*, 2013)

5 CONCLUSÃO

Após a leitura dos artigos é possível concluir que o *scale-up* é um dos principais processos em qualquer indústria de medicamentos, pois através dele a equipe consegue se planejar para eventuais problemas ou até mesmo evitá-los. A experiência e o entendimento dos farmacêuticos e químicos envolvidos no processo é a principal ferramenta, pois eles são os profissionais mais qualificados no entendimento dos processos unitários que formam a linha de produção dos medicamentos e insumos.

Com seu conhecimento são capazes de fazer ajustes finos nas concentrações de solventes, ajustar temperaturas, velocidade dos equipamentos, quantidades de adjuvantes, buscar alternativas mais econômicas e sustentáveis para o processo, além de desenhar toda a linha com os equipamentos mais adequados para tirar a produção dos fármacos da escala de bancada para a escala de produção industrial.

6 REFERÊNCIAS

- A. C. MENOZZI, C. et al. Optimization of Fluconazol Synthesis: An Important Azole Antifungal Drug. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 3, p. 1216–1234, 2017.
- AGALLOCO, J. P.; CARLETON, F. J. *Validation of pharmaceutical processes*. New York: Informa Healthcare, 2008.
- BRAGA, T. et al. AVANÇOS RECENTES NA SÍNTESE DO REMDESIVIR, MOLNUPIRAVIR (EIDD-2801) E TENOFOVIR: MOLÉCULAS PROMISSORAS NO TRATAMENTO DA COVID-19. *Química Nova*, 2021.
- CLARK, O. A. C.; CASTRO, A. A. A pesquisa. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, v. 17, n. suppl 1, p. 67–69, maio 2003.
- FERREIRA, G. N. et al. Preparation and scale up of extended-release tablets of bromopride. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, n. 2, p. 291–300, abr. 2014.
- KIRK, R. E.; OTHMER, D. F.; ARZA SEIDEL. *Concise encyclopedia of chemical technology* [2 volume set]. Vol. 2. [s.l.] Hoboken, Nj Wiley-Interscience, 2007.
- PAULA, I. C. DE; RIBEIRO, J. L. D. Problemas de scaling up no desenvolvimento de produtos farmacêuticos em empresas brasileiras. *Produto & Produção*, v. 5, n. 3, 8 fev. 2006.
- TULCIDAS, A.; NASCIMENTO, S.; SANTOS, B.; ALVAREZ, C.; PAWLOWSKI, S.; ROCHA, F.; *Sep. Purif. Technol.* 2019, 213, 56.
- VASCONCELLOS, E. et al. ESCALONAMENTO DE TECNOLOGIAS: DESENVOLVIMENTO DE PRODUTO E PROCESSO DO LABORATÓRIO À ESCALA PILOTO CONECTADO AO MERCADO (PARTE 1). *Química Nova*, 2020.
- VASCONCELOS, T. et al. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 100, p. 85–101, maio 2016.
- WIRGES, M. et al. Development and in-line validation of a Process Analytical Technology to facilitate the scale up of coating processes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 78-79, p. 57–64, maio 2013.
- WIRGES, M. et al. Monitoring of an Active Coating Process for Two-Layer Tablets-Model Development Strategies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 102, n. 2, p. 556–564, fev. 2013.