

UTILIZAÇÃO DE MICRORREACTORES PARA SÍNTESE DE FÁRMACOS PARA DIABETES

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.037-147>

Natasha Greice Moreira Russo

Graduanda em Engenharia Química - Universidade São Judas Tadeu
Endereço: São Paulo/SP - Brasil
E-mail: natashagreice20@hotmail.com

Thalia Delgado Bezerra

Graduanda em Engenharia Química - Universidade São Judas Tadeu
Endereço: São Paulo/SP - Brasil
E-mail: thaliadelgado.b00@gmail.com

Ivity Nicoleti Simonis

Graduanda em Engenharia Química - Universidade São Judas Tadeu
Endereço: São Paulo/SP - Brasil
E-mail: ivitynicoleti@outlook.com

Leonardo Arruda da Silva

Graduando em Engenharia Química - Universidade São Judas Tadeu
Endereço: São Paulo/SP - Brasil
E-mail: Leo.arruda0407@gmail.com

Luiz Felipe Gonzalez Ortega Colella

Graduando em Engenharia Química - Universidade São Judas Tadeu
Endereço: São Paulo/SP - Brasil
E-mail: luizfelipegoc@gmail.com

Maria Fernanda de Moraes Leme Pedroso

Graduanda em Engenharia Química - Universidade São Judas Tadeu
Endereço: São Paulo/SP - Brasil
E-mail: maffee11@gmail.com

José Carlos Gonçalves Peres

Doutor em Engenharia Química - Escola Politécnica da USP
Endereço: São Paulo/SP - Brasil
E-mail: prof.joseperes@ulife.com.br

RESUMO

A fração da população mundial afetada por diabetes mellitus tipo 2 e a sua tendência de aumento expressivo nas próximas décadas estimula fortemente aprimoramentos na síntese de fármacos para controle de glicemia. A transposição da produção em batelada para processos contínuos em microrreatores permite reduzir o tempo de síntese e melhor rendimento. Neste artigo, foram propostos quatro designs de microrreatores — canais em labirinto, em folha, em colmeia e em serpentina com colmeia — para viabilizar a síntese de fármacos em um único microrreator com volume superior a 1 mL. A qualidade de mistura dos protótipos foi avaliada pela simulação das suas distribuições de tempos de residência (DTR) através de fluidodinâmica computacional (CFD). As DTRs foram levantadas



como resposta ao degrau de um traçador semelhante a azul de metileno e mantendo tempo espacial de 20 min. Nos designs em folha, em colmeia e em serpentina com colmeia houve formação de caminhos preferenciais para o escoamento, evidenciados pela estrutura do campo de velocidades e pelo tempo médio de residência inferior a 20 min. Seus comportamentos fluidodinâmicos foram híbridos entre os modelos ideais de um reator de escoamento empistonado e de um tanque de mistura perfeitamente agitado. O design em labirinto possui queda de pressão sete vezes superior aos demais por alocar todo o fluido em um único canal extenso, porém promoveu mistura das correntes com a maior homogeneidade no volume disponível e com desvio de 0,36 % entre o tempo médio de residência e o tempo espacial, sendo o design mais promissor para a síntese de fármacos dentre os propostos.

Palavras-chave: Glitazonas. Microfluídica. Mistura. Simulação.

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é uma síndrome metabólica que afeta cerca de 10,5% da população mundial na faixa de idade entre 20 e 79 anos — 537 milhões de pessoas, sendo 17 milhões desse total compostos por brasileiros. Em 2021, 6,7 milhões de pessoas morreram em decorrência da diabetes (uma morte a cada 5 segundos) (IDF, 2021). Estima-se que mais de 90% dos diabéticos tenham diabetes mellitus do tipo 2, que é causada pela resistência à insulina (MEIRING et al., 2022). O tratamento desses casos consiste no uso de medicamentos para controlar os níveis de glicose no sangue, como os fármacos das classes das sulfonilureias, das biguanidas e das glitazonas (KUMAR; NANJAN, 2010).

Considerando a porção da população atingida por diabetes mellitus do tipo 2, torna-se relevante buscar formas de otimizar a produção de fármacos para seu tratamento e reduzir o custo final de moléculas de novas gerações com maior eficiência metabólica, democratizando o acesso ao fármaco.

Para a formação desses fármacos e seus intermediários, a indústria farmacêutica, em geral, utiliza o processo em batelada, no qual os medicamentos são produzidos em lotes a partir da matéria-prima, garantindo controle reacional e a quantidade do material resultante. No entanto, embora seja amplamente usada, a produção em batelada apresenta algumas desvantagens: tempo longo de reação e grande intervalo entre lotes o que, frequentemente, resulta em variabilidade nos produtos, fármacos com menos de 100% do complexo ativo, além de possuir altos custos de produção e reduzir a capacidade produtiva da planta. (TAXWEILER; PERES, 2020)

Tendo em vista esses pontos negativos, há uma alternativa promissora para as indústrias farmacêuticas: a implementação dos microrreatores, equipamentos compostos por microcanais conectados, sendo tipicamente menores que 1 mm, dentro dos quais os componentes de um processo químico interagem em pequeno volume, aproximando e maximizando a interação entre esses componentes. (COLTRO et al., 2007; FACCHIN; PASQUINI, 1998; TAXWEILER; PERES, 2020; WATTS; WILES, 2012). Vale ressaltar que fármacos com estrutura molecular avançada, como Oseltamivir, Celecoxibe, SC-560 e Dolutegravir, já são sintetizados em microrreatores pela indústria farmacêutica, demonstrando a viabilidade de aplicação. (SILVA et al., 2019).

Nesse sentido, o uso de microrreatores pode ser uma solução mais econômica e segura para a indústria farmacêutica, já que esses dispositivos conseguem operar em regime laminar sem afetar a qualidade da mistura, devido às suas pequenas dimensões e grande área de contato, permitindo um controle maior sobre a reação (PERES et al., 2019; BUGAY, C.A. et al., 2024). Além disso, os microrreatores produzem em menor tempo e espaço, proporcionando facilidade de manipulação, segurança e um impacto ambiental reduzido em caso de explosões ou vazamentos tóxicos (MACHADO et al., 2014).

Contudo, a implementação de microrreatores na indústria farmacêutica enfrenta obstáculos, como altos custos para instalação e adaptação além da necessidade de especialização técnica para

operar o sistema, que apresenta maior complexidade (BUGAY, C.A. et al., 2024). Vale destacar que o design dos canais dos microrreatores influencia na performance da reação devido à formação de fluxos secundários que afetam a qualidade de mistura do equipamento (YI et al., 2014). A técnica de fluidodinâmica computacional (CFD) simula o escoamento no interior de um equipamento e permite otimizar sua geometria para maximizar a mistura antes da produção de protótipos físicos (JIANG et al. 2022).

Portanto, com o intuito de propor inovações e otimização no processo de produção de fármacos para diabetes, este artigo visa desenvolver protótipos de microrreatores usando a abordagem de projeto baseado em simulação. Particularmente, deseja-se:

- a) Elaborar designs de microrreatores que promovam mistura adequada no meio reacional e assim favorecer a síntese supracitada;
- b) Avaliar a influência da geometria dos canais sobre o campo de velocidades via simulações de fluidodinâmica computacional (CFD);
- c) Caracterizar a qualidade da mistura nos protótipos propostos pela simulação da distribuição de tempos de residência (DTR);
- d) Identificar possíveis detratores da eficiência do microrreator, como zonas mortas, e compará-los com modelos ideais de escoamento.

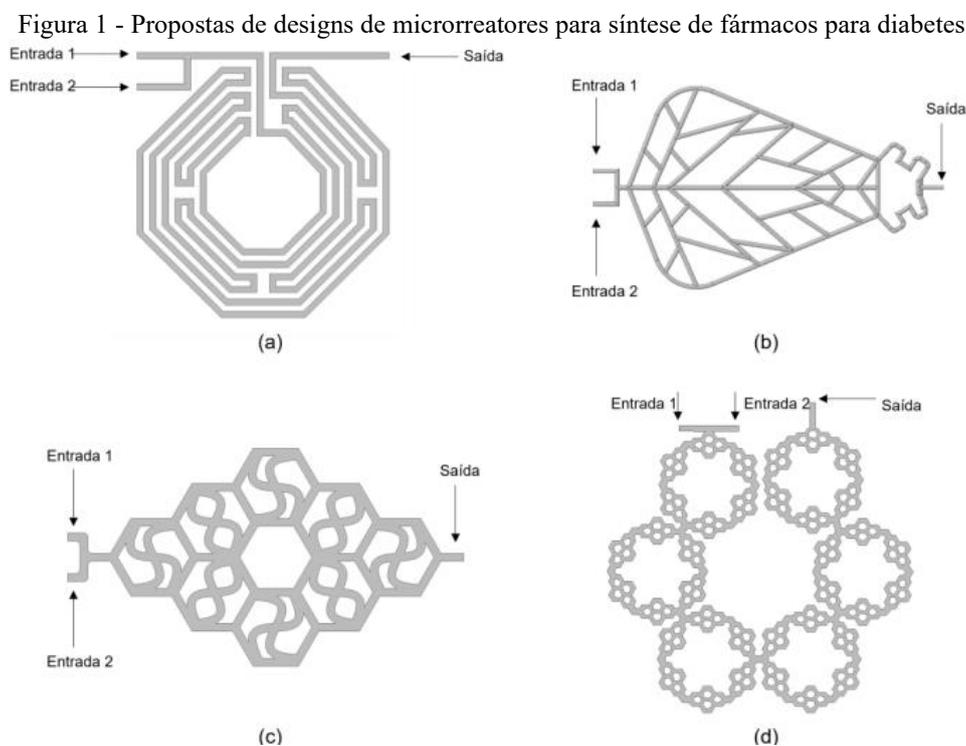
2 METODOLOGIA

Silva et al. (2019) compararam a síntese de (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona, um fármaco derivado da classe das glitazonas, em processos em batelada e contínuo. No primeiro caso, os autores obtiveram rendimento ótimo da reação após 8 h de processo. Transpondo para um processo contínuo com dois microrreatores de 1,0 mL cada associados em série, rendimentos semelhantes foram obtidos para um tempo de residência de 20 min, uma redução de 96 % no tempo de processo.

Para facilitar a síntese descrita acima, foram propostos quatro designs de microrreatores com volume superior a 2,0 mL para que a reação possa ser conduzida em um único equipamento. A Figura 1 ilustra os protótipos virtuais desenvolvidos. O design de labirinto é formado por um único canal disposto em uma combinação das geometrias tradicionais de serpentina e espiral, com o objetivo de aumentar a área de superfície ocupada pelo canal frente à superfície total da placa de suporte do protótipo. O design de folha mimetiza os vasos condutores de seiva em plantas separando o escoamento em diversos canais internos para misturar os reagentes. O design de colmeia é uma extensão da estratégia de Jiang et al. (2014) para manter a uniformidade do meio reacional e assim aumentar a mistura dentro dos canais.

Por fim, o design de serpentina com colmeia consiste em seis colmeias em série para combinar o tempo de residência obtido por uma estrutura em serpentina com a qualidade de mistura esperada

para o arranjo em colmeia. Todos os protótipos têm canais tridimensionais com seção transversal de 2 mm de aresta, exceto pelo design em folha, cuja seção transversal é circular com diâmetro de 2 mm. Há duas entradas de fluido para facilitar a alimentação de reagentes distintos e uma saída ao final dos canais.



Estrutura dos designs em (a) labirinto, (b) folha, (c) colmeia e (d) serpentina com colmeia. Fonte: Os autores (2024)

O escoamento nos protótipos desenvolvidos foi investigado no Autodesk® CFD 2023. Primeiramente, foi resolvido o campo de velocidades para escoamento de água a 25 °C (densidade de 998 kg/m³, viscosidade dinâmica de 0,001 Pa·s) nas geometrias propostas. A vazão de alimentação de cada protótipo foi ajustada em função do seu volume de modo que o tempo espacial¹ fosse de 20 min para comparação com o sistema de microrreatores em série adotado por Silva et al. (2019). O número de Reynolds em todos os casos foi inferior a 3, correspondente a regime laminar. A saída dos canais foi considerada aberta para a atmosfera (pressão relativa nula). A Tabela 1 indica as condições de operação em cada protótipo.

¹ Tempo espacial é a razão entre o volume do protótipo e a vazão total de alimentação. Ele é igual ao tempo médio de residência para sistemas de reatores ideais (FOGLER, 2022).

Tabela 1 - Condições de contorno na simulação das alimentações dos protótipos

Protótipo	Vazão em cada alimentação (uL/min)	Número de Reynolds máximo
Labirinto	118,2	1,97
Folha	90,8	1,95
Colmeia	71,7	1,2
Serpentina com colmeia	139,5	2,32

Fonte: Os autores (2024)

Como método de resolução, o software resolve a equação de Navier-Stokes [Eq. (1)] através do método dos volumes finitos.

$$\frac{\partial(\rho u_i)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u_i u_j)}{\partial x_j} = -\frac{\partial P}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial^2 u_i}{\partial x_j^2} \quad (1)$$

Para avaliar a mistura nos microrreatores propostos, simulou-se a distribuição de tempos de residência (DTR) para cada um deles usando uma injeção na forma de degrau. Foi adicionado um traçador inerte com as mesmas propriedades de transporte da água e difusividade $D_i = 1,0 \cdot 10^{-10}$ [m]²/s, equivalente à de azul de metileno em água (GUPTA et al., 2004). Em uma das entradas dos protótipos fez-se alimentação de água pura, enquanto na outra alimentou-se uma corrente de traçador puro com a mesma vazão da outra entrada.

A concentração de traçador na saída dos protótipos foi monitorada ao longo de 3600 s e foi obtida pela solução do seu balanço de massa transiente:

$$\frac{\partial(\rho x_A)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u_i x_A)}{\partial x_j} = -\frac{\partial}{\partial x_i} \left(\rho D_A \frac{\partial x_A}{\partial x_j} \right) \quad (2)$$

As curvas de concentração instantânea do traçador na saída, $C(t)$, foram simuladas com passo de tempo de 1 s e considerando que os protótipos estavam inicialmente cheios apenas com água. Seus dados brutos permitiram o cálculo das curvas de distribuição cumulativa $F(t)$ e de distribuição de tempos de residência $E(t)$, definidas por Fogler (2022) como:

$$F(t) = \frac{C(t)}{C_0} \quad (3)$$

$$E(t) = \frac{C(t)}{\int_0^\infty C(t) dt} = \frac{dF(t)}{dt} \quad (4)$$

Por ser uma distribuição de probabilidades, a DTR pode ser caracterizada por seus momentos, dentre os quais os mais relevantes para a análise de reatores químicos são o tempo médio de residência (t_m) e a variância do tempo médio de residência (σ^2):

$$t_m = \int_0^{\infty} t E(t) dt \quad (5)$$

$$\sigma^2 = \int_0^{\infty} (t - t_m)^2 E(t) dt \quad (6)$$

A DTR de um reator depende do seu volume. Para analisar reatores com volumes diferentes, pode-se adimensionalizar a DTR usando como referência o tempo espacial (τ) e um tempo adimensional θ como proposto na Eq. (7):

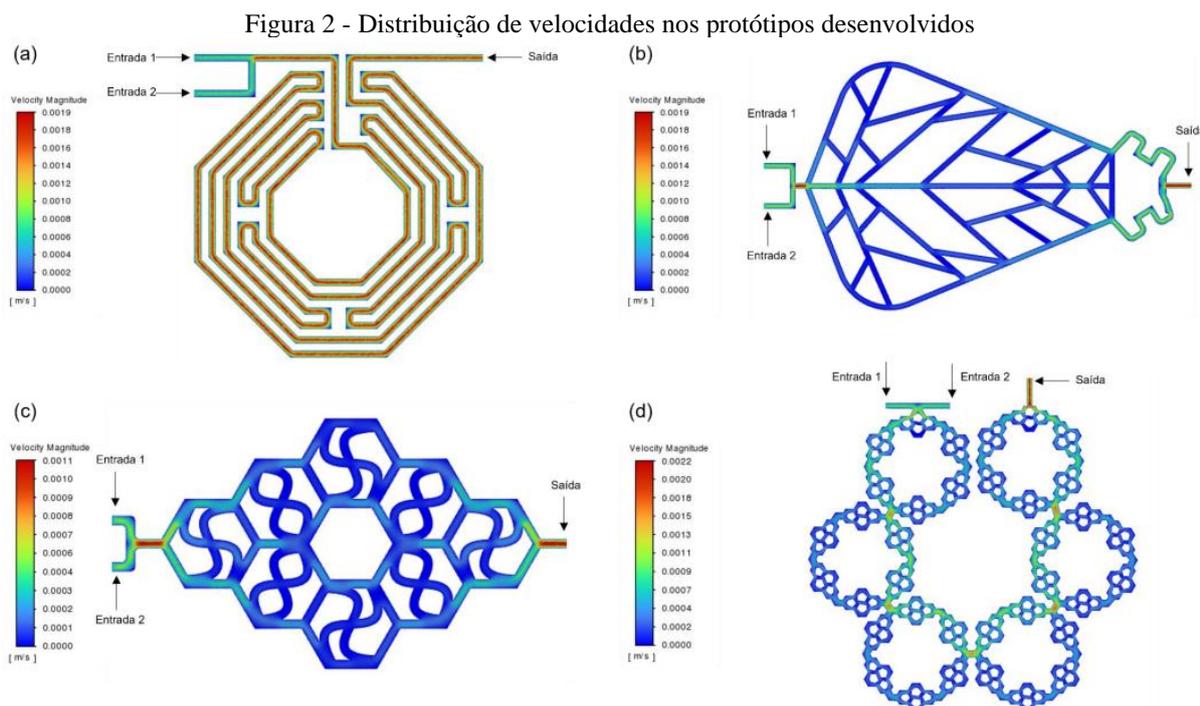
$$\theta = \frac{t}{\tau}; E(\theta) = \tau E(t) \quad (7)$$

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A estrutura do campo de velocidades em um microrreator influencia a qualidade da mistura em seu interior. Embora haja uma variação de 94% entre os valores mínimo e máximo de velocidade média nos protótipos — que ocorreram para os designs de colmeia e de serpentina com colmeia, respectivamente —, o número de Reynolds tem a mesma ordem de grandeza em todos os protótipos. Garante-se assim a semelhança dos fenômenos fluidodinâmicos em todos eles.

A Figura 2 compara a distribuição de velocidades no plano central dos protótipos desenvolvidos. O design de labirinto apresentou maiores velocidades por concentrar todo o escoamento em um único canal, com um valor médio de 1,6 mm/s. Nos seus trechos curvos notou-se a formação de zonas mortas, regiões de estagnação do fluido, próximas aos cantos externos das curvas. Tal fato ocorreu devido ao balanço entre a força inerciais a força centrífuga sobre o fluido ao passar pelas curvas: a maior parte segue a trajetória curvilínea, mas uma pequena porção nas partes externas formou pequenas zonas de recirculação que não interagem com as demais regiões. A extensão das zonas mortas, porém, foi pequena e não afetou a capacidade de mistura do protótipo, como indicado pela sua DTR (Figura 6).

Nos demais protótipos, a divisão das alimentações em subcanais levou à redução da velocidade média nos canais para a faixa de 0,3 mm/s a 0,9 mm/s. Nos designs em folha e em colmeia o escoamento exibiu uma distribuição simétrica em relação ao eixo central dos protótipos devido à sua simetria geométrica. O design em folha propiciou maior homogeneidade de velocidades frente aos designs em colmeia e serpentina com colmeia. A velocidade média no design em colmeia foi a mais baixa em comparação aos demais pelo fato de seu volume ser em média 36 % inferior ao dos outros protótipos.



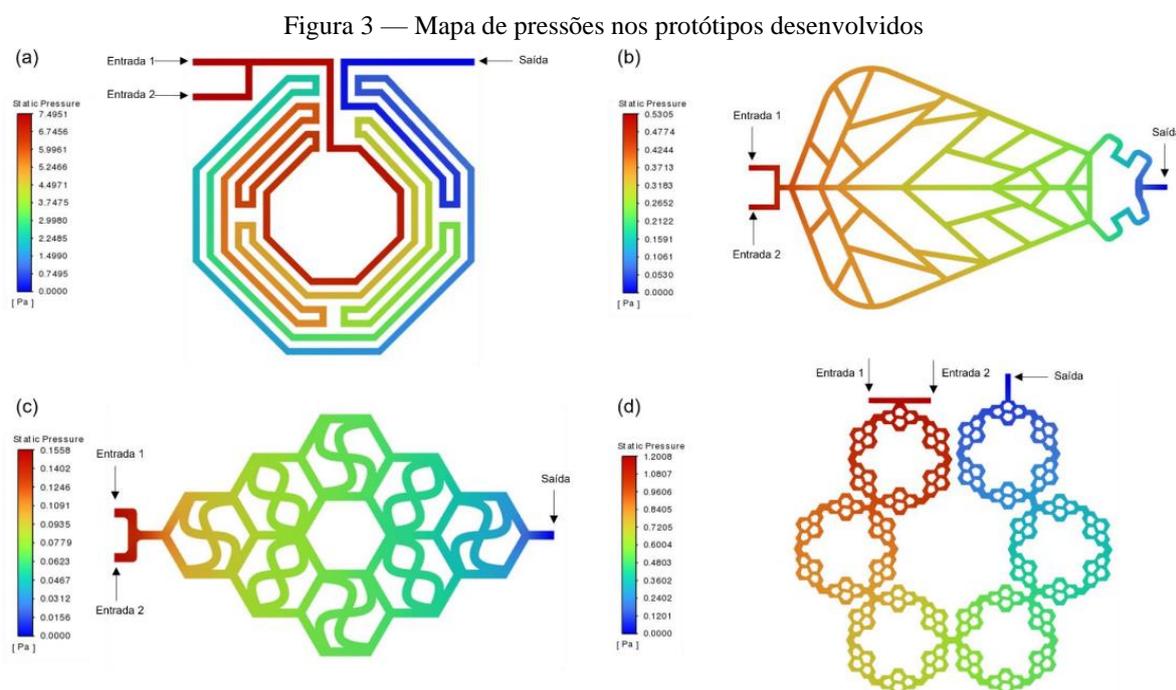
Designs em (a) labirinto, (b) folha, (c) colmeia e (d) serpentina com colmeia. Fonte: Os autores (2024)

Houve formação de caminhos preferenciais nos designs em colmeia e em serpentina com colmeia, com maior extensão no segundo. No protótipo em colmeia o fluido se acumulou nos canais externos e na colmeia central, com uma velocidade média duas vezes maior que nos demais trechos. Já no protótipo de serpentina com colmeia há uma concentração do fluxo nas partes internas da segunda à quarta serpentina da série, com velocidades entre duas e três vezes maiores que na parte externa. O caminho preferencial em tal protótipo pode ser decorrência da geometria dos canais de alimentação, que se juntam diretamente dentro da primeira colmeia (nos demais as alimentações se misturam antes dos canais principais).

A estrutura do campo de velocidades afetou a distribuição de pressões nos protótipos, como se vê na Figura 3. O direcionamento do fluxo em um canal único no design em labirinto levou a uma variação de pressão de sete a quarenta e nove vezes maior que nos demais, efeito semelhante ao observado com os microrreatores de canal único e de canais segmentados propostos por An et al. (2012) para combustão de metano. Os designs em folha e em colmeia foram os que demandam menor

potência de bombeamento. Neste aspecto, o comportamento do design de serpentina com colmeia se mostrou uma combinação dos demais: a pressão sofreu pequenas variações dentro de cada colmeia e é mais significativa de uma colmeia para outra, como no design em labirinto (cuja estrutura é de canal em serpentina), porém a queda de pressão entre as entradas e a saída é mais próxima dos designs de canais segmentados.

A qualidade de mistura dos protótipos pode ser avaliada qualitativamente pela distribuição de traçador em estado estacionário, condição atingida após 3600 s no ensaio de DTR. Como as vazões das alimentações de traçador e de água eram as mesmas, o fluido pode ser considerado perfeitamente misturado para fração mássica do traçador de 50%.



Designs em (a) labirinto, (b) folha, (c) colmeia e (d) serpentina com colmeia. Fonte: Os autores (2024)

A Figura 4 mostra que o design em labirinto foi o que melhor promoveu mistura do traçador, pois a distância percorrida pelo fluido para que a fração mássica desta espécie atingisse 50 % foi a menor dentre os protótipos propostos. O design de serpentina com colmeia exibiu baixa qualidade de mistura, tendência esperada pelo escoamento preferencial de fluido nas partes internas: mais da metade do volume deste protótipo não contribuiu efetivamente para misturar as correntes de alimentação. Uma mudança na disposição dos canais de alimentação poderia aprimorar o uso das partes externas das colmeias e melhorar a mistura do protótipo.

Os designs em folha e em colmeia mostraram tendências de mistura muito semelhantes entre si, que ficam evidenciadas pela sobreposição de suas curvas de DTR vistas na Figura 5. Houve baixa tendência a mistura nestes protótipos, porém com melhor aproveitamento do volume interno em

comparação ao design de serpentina com colmeia. A figura também indica que o design em labirinto teve comportamento mais próximo ao modelo ideal de reator de escoamento empistonado (PFR).

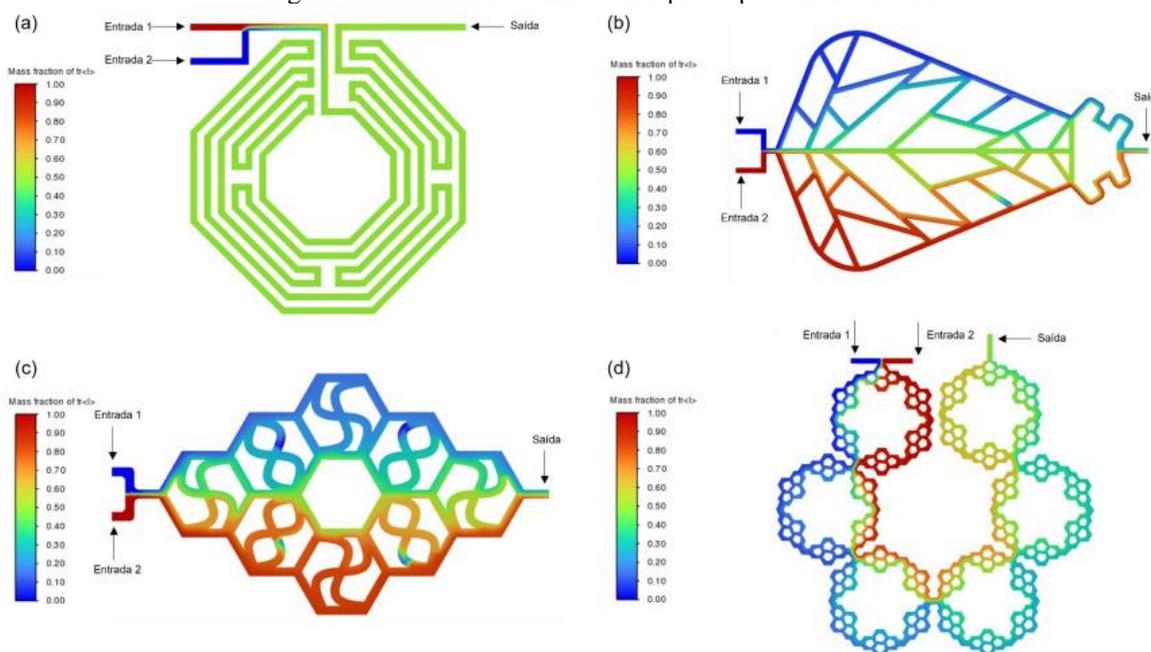
A comparação dos protótipos a modelos ideais de escoamento pode ser feita quantitativamente pelos momentos de suas DTRs sumarizados na Tabela 2. Ela ratifica a proximidade entre o escoamento no design em labirinto e um PFR ideal: o tempo médio de residência é 0,36 % superior ao tempo espacial e o desvio-padrão² corresponde a 5,9 % do tempo médio de residência, indicando baixa dispersão.

Tabela 2 - Momentos da distribuição de tempos de residência dos protótipos desenvolvidos

Parâmetro	Labirinto	Folha	Colmeia	Serpentina com colmeia
Tempo médio de residência, t_m (min)	20,1	18,7	19,3	17,9
Desvio-padrão do tempo médio, σ (min)	1,2	5	5,9	5,4
Variância do tempo médio, σ^2 (min ²)	1,4	25,2	34,8	29,3
Razão σ / t_m (%)	5,9	26,8	30,6	30,2
Desvio entre t_m e τ (%)	0,36	6,9	3,7	12

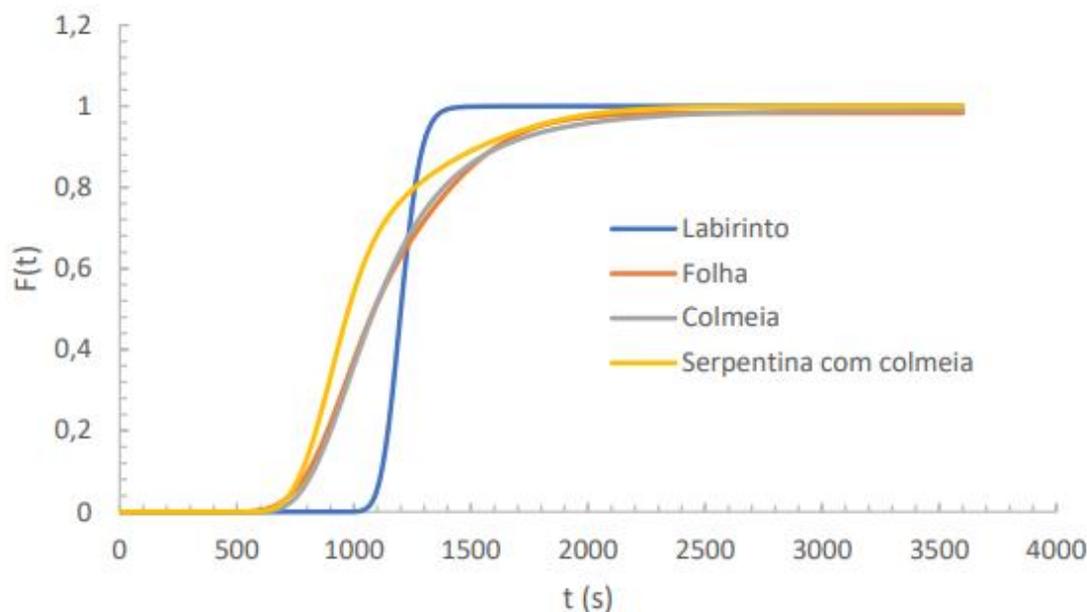
Fonte: Os autores (2024)

Figura 4 - Tendências de mistura nos protótipos desenvolvidos



Distribuição de traçador em estado estacionário nos designs em (a) labirinto, (b) folha, (c) colmeia e (d) serpentina com colmeia. Fonte: Os autores (2024)

Figura 5 - Resposta ao degrau de traçador em uma das alimentações nos protótipos simulados



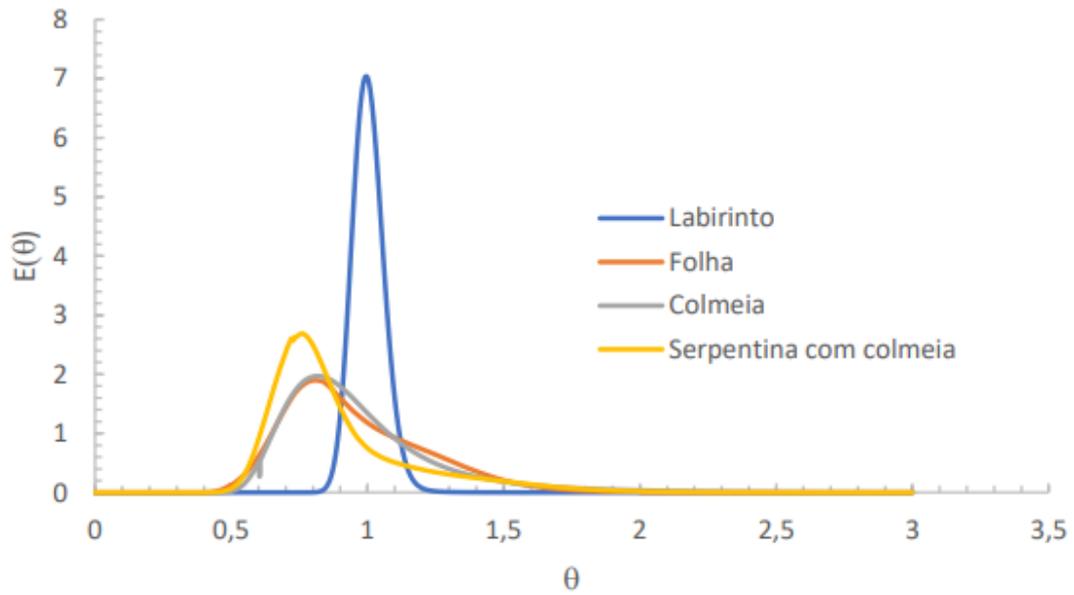
Fonte: Os autores (2024)

Os demais protótipos tiveram comportamento híbrido entre um PFR ideal e um tanque de mistura perfeita (CSTR), já que suas DTRs exibiram caudas alongadas e picos deslocados do instante de injeção do traçador (Figura 5). O fato de seus tempos médios de residência serem inferiores ao tempo espacial (razão entre o volume do protótipo e a vazão total de alimentação) evidencia a existência de caminhos preferenciais de escoamento e que foram previstos pela simulação do campo de velocidades em estado estacionário.

5 CONCLUSÃO

Foram propostos quatro protótipos de microrreatores para viabilizar a síntese de fármacos para diabetes em um único equipamento com tempo espacial de 20 min. O design em labirinto se mostrou como o mais promissor. Ele otimizou o volume de placa ocupado pelos canais frente a um design em serpentina tradicional e propiciou a melhor qualidade de mistura. A potência de bombeamento requerida neste protótipo, porém, foi cerca de sete vezes maior que a dos demais devido ao transporte do fluido em um único canal extenso. Nos demais designs propostos ocorreu formação de caminhos preferenciais devido à dispersão do escoamento em subcanais e evidenciados pelo tempo médio de residência menor que o tempo espacial.

Figura 6 - Distribuição de tempos de residência adimensional para os protótipos propostos



Fonte: Os autores (2024)



REFERÊNCIAS

AN, H. et al. Computational fluid dynamics (CFD) analysis of micro-reactor performance: Effect of various configurations. *Chemical Engineering Science*, v. 75, p. 85-95, 2012.

AZEVEDO, Fernanda dos Santos; BAIENSE, Alex Sander; ANDRADE, Leonardo Guimarães. Validação de equipamentos na indústria farmacêutica – uma breve revisão. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 9, n. 11, p. 2100–2108, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i11.12525.

COLTRO, W. K. T. et al. Microsistemas de análises químicas: introdução, tecnologias de fabricação, instrumentação e aplicações. *Química Nova*, v. 30, n. 8, p. 1986–2000, 2007.

FACCHIN, I.; PASQUINI, C. Extração líquido-líquido em sistemas de fluxo. *Química Nova*, v. 21, n. 1, p. 60–68, 1998.

FOGLER, H. S. *Elementos de Engenharia das Reações Químicas*. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC Livros Técnicos e Científicos, 2022.

GUPTA, V. K.; SUHAS; ALI, I.; SAINI, V. K. Removal of Rhodamine B, Fast Green, and Methylene Blue from wastewater using red mud, an aluminum industry waste. *Industrial Engineering and Chemical Research*, v. 43, n. 7, p. 1740-1747, 2004.

JIANG, Y. et al. Characteristics of gas–liquid slug flow in honeycomb microchannel reactor. *Energies*, v. 15, n. 4, p. 1465, 1 jan. 2022.

KUMAR, B. R. P.; NANJAN, M. J. Novel glitazones: Design, synthesis, glucose uptake and structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, p. 1953-1956, 2010.

MACHADO, A. H. L.; PANDOLI, O.; MIRANDA, L. S. M.; SOUZA, R. O. M. Microreactors: New opportunities in chemical synthesis. *Revista Virtual de Química*, v. 6, n. 4, p. 1076–1085, 2014.

MEIRING, S. et al. Eliminating exogenous insulin therapy in patients with type 2 diabetes by duodenal ablation and GLP-1RA decreases risk scores for cardiovascular events. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, n. 191, p. 1-8, 2022.

PERES, J. C. G. et al. Analysis of a microreactor for synthesizing nanocrystals by computational fluid dynamics. *Canadian Journal of Chemical Engineering*, v. 97, n. 2, p. 594–603, 1 fev. 2019.

RECHE, L. L.; AGUIAR, M. J.; PALMA, M. S. A. Microrreatores capilares como alternativa aos tradicionais reatores batelada na síntese do intermediário farmacêutico (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona. *Anais do Congresso de Iniciação Científica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo*, v. 2, n. 1, p. 15-22, 2019.

SILVA, R. R. D. O. et al. Flow synthesis of a thiazolidine drug intermediate in capillary microreactors. *Chemical Engineering and Technology*, v. 42, p. 465-473, 2019.

TAXWEILER, J. C.; PERES, J. C. Simulação da produção de fármacos em microrreatores para substituição de processos em batelada. *Anais do Congresso de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá*, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2020.

WATTS, P.; WILES, C. Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis. *Journal of Chemical Research*, v. 36, n. 4, p. 181–193, 2012.



YI, S. J.; PARK, J. M.; CHANG, S. C.; KIM, K. C. Design and validation of a uniform flow microreactor. *Journal of Mechanical Science and Technology*, v. 28, p. 157-166, 2014.