



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA**

IGOR JUAREZ DE PONTES

**ANÁLISE DE CUSTO DA PRODUÇÃO DE AMOXICILINA VIA ROTA
ENZIMÁTICA**

**JOÃO PESSOA – PB
2018**

IGOR JUAREZ DE PONTES

**ANÁLISE DE CUSTO DA PRODUÇÃO DE AMOXICILINA VIA ROTA
ENZIMÁTICA**

Trabalho Final de Curso apresentado no Departamento de Engenharia Química do Centro de Tecnologia da Universidade Federal da Paraíba como requisito parcial à obtenção do título de Engenheiro Químico.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andrea Lopes de Oliveira Ferreira.

Co-orientador: Prof. Dr. Giovanilton Ferreira da Silva.

**JOÃO PESSOA – PB
2018**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

P813a Pontes, Igor Juarez de.

ANÁLISE DE CUSTO DA PRODUÇÃO DE
AMOXICILINA VIA ROTA ENZIMÁTICA / Igor Juarez
de Pontes. - João Pessoa, 2018.

36 f. : il.

Orientação: Andrea Lopes de Oliveira Ferreira.

Coorientação: Giovanilton Ferreira da Silva.

Monografia (Graduação) - UFPB/CT.

1. Amoxicilina. 2. Rota enzimática. 3. Análise de
custos. I. Ferreira, Andrea Lopes de Oliveira. II. Silva,
Giovanilton Ferreira da. III. Título.

UFPB/BC

IGOR JUARÊZ DE PONTES

**ANÁLISE DE CUSTO DA PRODUÇÃO DE AMOXICILINA VIA ROTA
ENZIMÁTICA**

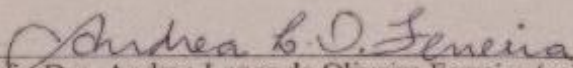
Trabalho Final de Curso apresentado ao Curso
de Engenharia Química, do Centro de
Tecnologia – CT – da Universidade Federal da
Paraíba – UFPB, como requisito para obtenção
de grau de Bacharel.

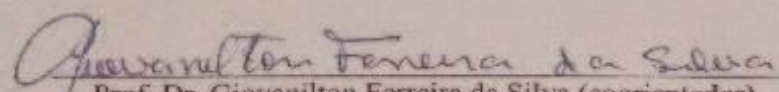
Orientadora: Profa. Dra. Andrea Lopes de
Oliveira Ferreira

Coorientador: Prof. Dr. Giovanilton Ferreira
da Silva

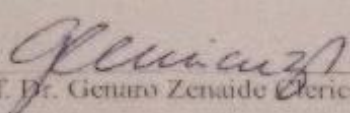
Aprovado em 25/06/2018.

BANCA EXAMINADORA


Profa. Dra. Andrea Lopes de Oliveira Ferreira (orientadora)


Prof. Dr. Giovanilton Ferreira da Silva (coorientador)


Profa. Dra. Josilene de Assis Cavalcante


Prof. Dr. Genaro Zenaide Pericuzi

AGRADECIMENTOS

Agradeço o apoio da minha família, em especial da minha mãe que sempre acreditou em mim e minha tia Malu que tem nos dado apoio.

Agradeço a minha amiga Ariane por toda a sua grandiosidade como pessoa e seu excelente trabalho.

Sou eternamente grato pela presença dos meus novos, mas já grandes amigos Andrea Lopes e Giovanilton Ferreira que tornaram esse fim de caminho mais leve, mais agradável, mais prazeroso.

Agradeço, em especial, meu melhor amigo Fábio Cabral que não me deixou desistir, que esteve presente apesar de tudo e de todos, nunca me julgou, trouxe calma e bom humor, e que certamente seria motivo de inveja a William Penn e a Fernando Pessoa.

Agradeço a Deus por cada um de vocês.

RESUMO

A baixa produção de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) da indústria brasileira é um aspecto desfavorável para a economia do país, que possui um alto índice de consumo de remédios, especialmente antibióticos. Essa situação adversa da conjuntura nacional configura uma oportunidade de estudo e desenvolvimento no sentido de solucionar o estado de dependência da indústria estrangeira. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma análise de viabilidade econômica da obtenção de amoxicilina via rota enzimática, verificando a possibilidade de uma indústria nacional desse insumo. Para a análise de custo foram consideradas quatro concentrações da enzima PGA para catálise da reação. A produção ocorreu a temperatura de 25 °C, pressão atmosférica e pH neutro. A reação é solubilizada por água. Através de simulação utilizando os softwares matemáticos Origin e o Matlab foi realizado dimensionamento para uma indústria de pequeno porte, com produção anual de 8460 kg de amoxicilina. Em seguida, foi efetuada a análise de custos da produção da amoxicilina e do endividamento para a construção da planta também por simulação. A análise do custo-benefício foi satisfatória, confirmando a viabilidade no investimento da produção de amoxicilina na conjuntura.

Palavras-chaves: amoxicilina; rota enzimática; análise de custos.

ABSTRACT

The low production of Active Pharmaceutical Inputs (IFAs) of the Brazilian industry is an unfavorable aspect for the economy of the country, which has a high index of consumption of medicines, especially antibiotics. This adverse situation of the national conjuncture constitutes an opportunity for study and development in order to solve the state of dependence of the foreign industry. Thus, the objective of this work was to carry out an economic viability analysis of the acquisition of amoxicillin via the enzymatic route, verifying the possibility of a national industry of this input. For the cost analysis, four concentrations of the PGA enzyme were considered for reaction catalysis. The production occurred at 25 ° C, atmospheric pressure and neutral pH. The reaction is solubilized by water. Through simulation using the mathematical software Origin and Matlab, a small industry was designed for the production of 8460 kg of amoxicillin. Then, the cost analysis of the production of amoxicillin and the indebtedness for the construction of the plant was also carried out by simulation. The cost-benefit analysis was satisfactory, confirming the investment feasibility of the production of amoxicillin in the conjuncture.

Key-words: amoxicillin; enzymatic route; cost analysis.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	7
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
2.1 ANTIBIÓTICOS	9
2.1.1 β -lactâmicos	9
2.1.2 Penicilinas	10
2.1.3 Amoxicilina	11
2.2 ROTA ENZIMÁTICA	11
2.2.1 Penicilina G Acilase	12
2.2.2 Imobilização da PGA	12
2.3 CINÉTICA	12
2.4 MERCADO DE ANTIBIÓTICOS	13
3. METODOLOGIA	16
3.1 CUSTOS	16
3.2 ANÁLISE ECONÔMICA	16
3.3 LEVANTAMENTO DE CUSTOS	20
3.4 MODELAGEM CINÉTICA	20
4. RESULTADOS	23
4.1 FLUXOGRAMA	23
4.2 DIMENSIONAMENTO	23
4.3 CUSTOS DE PRODUÇÃO E ANÁLISE DA DÍVIDA	28
5. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

O mercado farmacêutico mundial atingiu um consumo de US \$1,08 trilhão em 2011 (PWC, 2012). O Brasil ocupa o sétimo lugar neste mercado, com faturamento anual em torno de R\$ 87 bilhões (FIOCRUZ, 2017). De 2000 a 2015, o consumo mundial expresso em doses diárias de antibióticos teve um aumento de 65% (de 21,1 para 34,8 bilhões de doses diárias) e a taxa de consumo subiu 39% (de 11,3 para 15,7 a cada 1000 habitantes) (KLEIN *et al.*, 2018). A pesquisa feita em 76 países, incluindo o Brasil, revela que o consumo global de antibióticos em 2015 foi de 42 bilhões de doses diárias (KLEIN *et al.*, 2018).

O consumo de antibióticos aumentou significativamente nos países em desenvolvimento, com as taxas mais altas nos componentes do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) e da África Ocidental Francesa, onde 76% do aumento global do consumo de antibióticos entre 2000 e 2010 são atribuídos aos países desse bloco econômico (GRENFELL, 2014).

O setor farmoquímico brasileiro apresenta forte dependência do mercado externo na obtenção de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) – substância responsável pelo efeito terapêutico do medicamento. Apesar da capacidade de produção de 18.729 toneladas de farmoquímicos, o país produz apenas 0,8% de IFAs da quantidade importada (COSTA *et al.*, 2014). Das classes terapêuticas que apresentam maiores fragilidades por dependência de importação de insumos destacam-se os antibióticos, visto que não há produção nacional de seus insumos farmacêuticos ativos (COSTA *et al.*, 2014).

Dentre os medicamentos comercializados no Brasil, 17% são antibióticos, representando maior percentual de venda dentre todas as classes de medicamentos (PEREIRA e OLIVEIRA, 2016). Os antibióticos beta-lactâmicos estão entre os mais usados clinicamente, sendo um dos principais mercados biotecnológicos do mundo (KUROSHKINA *et al.*, 2011), com movimentação US\$ 15 bilhões em 2015 (PEREIRA e OLIVEIRA, 2016). O Brasil importa integralmente os princípios ativos desse tipo de antibiótico, principalmente da China e da Índia. Dados do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio revelaram que as importações brasileiras de ampicilina e amoxicilina atingiram um valor de 37 milhões de dólares apenas em 2011, onde 93% desse total correspondiam à amoxicilina. Foram importadas 1161,6 toneladas de amoxicilina em 2011 (PEREIRA, 2012).

A produção industrial desses antibióticos é realizada por meio de processos químicos com várias etapas de proteção e desproteção de grupos reativos com a utilização de solventes organoclorados que são tóxicos, gerando resíduos não recicláveis e prejudiciais ao meio ambiente (PEREIRA, 2012). Além disso, o procedimento de síntese química destes produtos ocorre em temperaturas muito baixas (-30°C), resultando em reações de tempo elevado. Desse modo, a síntese por via enzimática é mais vantajosa, pois ocorre em meio aquoso, temperatura ambiente e pH neutro (PEREIRA, 2012). A imobilização da enzima é fundamental para a viabilidade da produção devido o alto custo do biocatalisador, além de possibilitar o reaproveitamento da enzima (FERREIRA, 2004).

Neste contexto, este trabalho visou uma análise econômica da síntese de amoxicilina via rota enzimática e dimensionamento de equipamento para esta produção.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANTIBIÓTICOS

Em 1928, o médico e cientista escocês Alexander Fleming percebeu que uma colônia de fungos crescia em meio a sua cultura de *Staphylococcus aureus* mantida em placa de Petri. Logo em seguida, constatou que nas regiões onde o fungo estava não havia desenvolvimento da bactéria, imaginando que alguma substância do bolor inibia o crescimento do *Staphylococcus*. Assim surgiu a penicilina, o primeiro antibiótico com usos práticos ao ser humano, assim denominada devido ao seu microrganismo de origem, o fungo *Penicillium notatum*, atualmente conhecido como *Penicillium chrysogenum*. Apenas 11 anos após seu descobrimento, Howard Florey, Ernest Chain e Norman Heatley, da Universidade de Oxford, conseguiram isolar e purificar devidamente a penicilina, e só após a Segunda Guerra Mundial foi possível às indústrias farmacêuticas produzirem quantidades significativas do composto.

Em 1942, o bioquímico ucraniano Salles Abraham Waksman propôs o termo “antibiótico” para “substâncias químicas produzidas por microrganismos capazes de inibir o crescimento ou destruir bactérias e outros microrganismos” (TAVARES, 2009). Esta definição restrita foi modificada, posteriormente, com o descobrimento de antibióticos que possuem ação citostática, ou seja, de impedir a multiplicação celular, incluindo ao conceito de antibiótico o termo antibiótico antitumoral (TAVARES, 2009). Nesse contexto, o termo passa a não ter mais relação específica com a aplicação terapêutica do composto, mas apenas com a sua natureza.

Em termos práticos, antibióticos são substâncias químicas específicas produzidas por organismos vivos, ou por via sintética e semi-sintética, as quais são capazes de inibir, a baixas concentrações, os processos vitais dos microrganismos (PEREIRA, 2012), também incluindo aquelas com efeito quimioterápico.

2.1.1 β -lactâmicos

Os β -lactâmicos são uma classe de antibióticos que possuem em comum um núcleo formado por um anel β -lactâmico, o qual confere ao composto atividade bactericida (ANVISA, 2007). Este núcleo consiste em três átomos de carbono e um de hidrogênio, sendo essencial em sua integridade para a atividade antimicrobiana, enquanto sua cadeia lateral define o espectro de ação, a sensibilidade a enzimas e ácidos e as propriedades

farmacocinéticas do composto (FERREIRA, 2004). Esta categoria de antibióticos inclui 5 classes estruturais(ANSM, 2016):

- penicilinas (amoxicilina, ampicilina, oxacilina);
- cefalosporinas (cefalosporina, cefaclor);
- carbapenemas (meropeném, imipeném);
- carbacefens (loracarbef);
- monobactamas (aztreonam).

Essa categoria de medicamento inibe a transpeptidase, enzima responsável pela catálise biossintética da última etapa de formação da parede celular rígida da bactéria. Dessa forma, a parede rompe por pressão osmótica do citoplasma conduzindo à morte do microrganismo (PEREIRA, 2012).

2.1.2 Penicilinas

As penicilinas são antibióticos empregados no tratamento de doenças infecciosas de origem bacteriana (FERREIRA, 2004). São produzidas por um fungo de gênero *Penicillium* e espécie *notatum*, atualmente conhecida como *chrysogenum*.

Penicilinas são antibióticos β -lactâmicos configurados por um núcleo de dois anéis unidos, onde um é formado pela tiazolidina (composto orgânico heterocíclico com cinco membros saturados possuindo um grupo tioéster e um grupo amina) e o outro que consiste em um anel β -lactâmico. A fusão desses anéis origina o ácido 6-amino penicilâmico, 6-APA, essencialmente presente em todas as penicilinas. Há ainda um grupo lateral que compõe a molécula do fármaco, sendo esta responsável pelas características de atividade e cinética do fármaco.

Há uma classificação deste antibiótico segundo a natureza de obtenção do composto. As penicilinas sintetizadas de forma direta por microrganismos são designadas penicilinas naturais (PEREIRA, 2012). A partir de hidrólise química ou enzimática da penicilina natural, de forma a se obter o composto principal deste antibiótico, o 6-aminopenicilânico (6-APA) que é reciclado para produção outro derivado da penicilina (PEREIRA e OLIVEIRA, 2016). As principais vantagens das penicilinas semi-sintéticas são a maior facilidade de absorção, resistência ao suco gástrico, baixa toxicidade e maior espectro de atividade (PEREIRA, 2012).

Há também penicilinas sintéticas, mas possuem pouco interesse, possuem baixo rendimento e alto custo (FERREIRA, 2004).

2.1.3 Amoxicilina

Amoxicilina é o nome popular do β -lactâmico ácido 6[D(-)- α -amino-hidroxifenilacetamido] penicilânico. Ela se configura pelo anel β -lactâmico como núcleo (6-APA) e uma cadeia lateral modificada que o diferencia de outros antibióticos desta classe, sendo essa cadeia *p*-hidroxifenilglicina.

Em 1964, pesquisas mostraram que a adição de um grupo *p*-hidroxi na cadeia lateral do antibiótico ampicilina conduzia a uma melhora evidente na absorção via oral do composto (PEREIRA, 2012). Assim, surgiu a amoxicilina. Este antibiótico possui amplo espectro de atividade contra diversos tipos de infecções microbiológicas, estabilidade sob condições ácidas e grande taxa de absorção, sendo um dos antibióticos mais prescritos clinicamente.

2.2 ROTA ENZIMÁTICA

A síntese química dos β -lactâmicos semi-sintéticos produz alto rendimento. Porém, este método de produção industrial tem sido reduzido em países com restrições legais relacionadas ao meio ambiente. A necessidade de tecnologia para uma produção sustentável e a criação de leis ambientais mais rigorosas, tem conduzido a busca por rotas alternativas para a produção de semi-sintéticos (PEREIRA, 2012).

A amoxicilina é um antibiótico β -lactâmico semi-sintético. A produção industrial deste tipo de antibiótico por via química ocorre por uma sequência de etapas de proteção e desproteção de grupos reativos com solventes organoclorados, que são tóxicos (potencialmente cancerígenos), gerando resíduos não recicláveis (PEREIRA, 2012). Além disso, esse tipo de processo ocorre à temperatura de -30°C , gerando um longo tempo de reação. A síntese enzimática torna-se mais atrativa uma vez que ocorre em meio aquoso, à temperatura ambiente e pH neutro. A enzima é um ótimo catalisador e ainda possui alta seletividade e especificidade em relação ao substrato.

A imobilização da enzima é fundamental para a viabilidade da produção devido o alto custo do catalisador, além de possibilitar o reaproveitamento da enzima (FERREIRA, 2004).

Segundo Ferreira (2004), “enzima imobilizada é aquela que está confinada ou localizada em em uma região definida do espaço com retenção de sua atividade catalítica”. Este artifício permite a reutilização da enzima de forma contínua (FERREIRA, 2004).

2.2.1 Penicilina G Acilase

A PGA é uma enzima capaz de catalisar a transferência de um grupo acil para o 6-APA (PEREIRA, 2012). Ela é conhecida como penicilina amidase, penicilina amidohidrolase ou penicilina aciltransferase (FERREIRA, 2004). Oficialmente, ela é nomeada benzilpenicilina amidohidrolase.

Essa enzima é empregada na produção de penicilinas semissintéticas como a amoxicilina e a cefalosporina. Pertence à família das hidrolases, sendo originada por vários tipos de microrganismos como *Escherichia coli*, *Streptomyces lavendulae*, *Norcadia* e outros, e sua atividade varia de acordo com a natureza do microrganismo (FERREIRA, 2004). Segundo PEREIRA (2012), a produção de 6-APA é a aplicação industrial mais significativa da PGA, uma vez que a molécula de 6-APA é essencial à produção de penicilinas semissintéticas.

2.2.2 Imobilização da PGA

A utilização da enzima industrialmente apresenta algumas barreiras. Elas possuem custo elevado, são solúveis em água e apresentam-se em baixas concentrações (FERREIRA, 2004). Desse modo, a recuperação da enzima no final da reação torna-se economicamente inviável. Esse problema pode ser resolvido através da imobilização da enzima.

Existem diversas formas de realizar essa imobilização, como adsorção, ligação cruzada e ligação covalente. Neste trabalho foi considerado o uso da enzima PGA imobilizada por gel agorose.

2.3 CINÉTICA

A cinética enzimática é analisada experimentalmente através do acompanhamento da velocidade inicial da formação de produtos numa solução, na qual a concentração da enzima é

muito baixa (ATIKINS, 2004). Há uma relação de proporcionalidade entre a velocidade inicial de formação do produto e a concentração total da enzima $[E_0]$, para cada concentração inicial de substrato $[S_0]$. A velocidade de formação do produto será proporcional à concentração inicial do substrato para um valor qualquer da concentração inicial da enzima e baixos valores de $[S_0]$. Quando $[S_0]$ é alta, a velocidade de formação de produtos não depende da concentração do substrato para qualquer valor de $[E_0]$; neste caso, a velocidade de formação atinge um valor máximo v_{max} (ATIKINS, 2004). Todos estes fatos podem ser explicados pelo mecanismo de Michaelis-Menten.

Em 1902, estudos de Brown (FERREIRA, 2004) concluíram que durante a formação de um produto, a reação passava obrigatoriamente por uma etapa de geração de um complexo enzima-substrato.



Segundo Ferreira (2004), em 1903, Vitor Henri propôs um modelo matemático para o paradigma de Brown. Dez anos após isto, o modelo de Henri serviu de postulado para a equação de Michaelis e Menten para a velocidade de uma reação catalisada por enzima:

$$v = v_{max} / (1 + \frac{K_m}{S_0}) \quad (2)$$

onde K_m é a constante de Michaelis-Menten. Como o substrato apresenta-se geralmente em excesso em relação à enzima, a concentração de substrato livre $[S]$ é aproximadamente igual à concentração inicial do substrato $[S_0]$. Logo,

$$v = v_{max} \frac{[S]}{K_m + [S]} \quad (3)$$

2.4 MERCADO DE ANTIBIÓTICOS

O mercado farmacêutico mundial apresenta faturamento anual de mais de US\$ 1 trilhão (PWC, 2012). A América do Norte é responsável pela maior parte deste rendimento, devido à liderança dos Estados Unidos no setor farmacêutico (STATISTA, 2017). No entanto, a China tem apresentado as maiores taxas de crescimento desse setor (STATISTA, 2017). Ainda assim, os Estados Unidos são um centro tradicional de inovação farmacêutica. As empresas norte-americanas investem cerca de 20% de suas receitas em pesquisa e

desenvolvimento (STATISTA, 2017). A origem da maioria das novas substâncias inseridas no mercado é proveniente deste país. O Brasil ocupa a sétima posição no mercado mundial farmacêutico, com faturamento anual em torno de R\$ 87 bilhões (FIOCRUZ, 2017). As vendas de medicamentos no país cresceram cerca de 82,2% de 2007 a 2011 (PWC, 2013).

A produção de medicamentos passa por uma etapa de produção de intermediários químicos (indústria química), seguida de uma etapa de produção de insumos farmacêuticos ativos (indústria farmoquímica), os quais são os principais ingredientes da produção de medicamentos (indústria farmacêutica) (COSTA *et al.*, 2014). O mercado farmacêutico global é muito competitivo. Na produção de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), também conhecidos como fármacos, a disposição de oportunidades se baseia em algumas observações de mercado, dentre as quais estão: expiração de patentes, aproveitamento de oportunidades não cobertas por patentes, programas específicos e medicamentos genéricos (COSTA *et al.*, 2014). O crescimento na produção de genéricos proporcionou às empresas nacionais maior participação no mercado farmacêutico. Porém, a elevada disparidade entre a capacidade produtiva das indústrias farmacêuticas e farmoquímicas representa uma grande barreira para o aumento da competitividade do setor de fármacos brasileiro.

Os anos 1990 foram marcados pela abertura do mercado brasileiro, isenção total das tarifas de importação de medicamentos e insumos farmacêuticos, evidenciando que a produção nacional de fármacos não tinha competitividade global. Em 1996, outra medida foi decisiva para a desindustrialização nacional. Neste ano, foi aprovada a Lei das Patentes, estabelecendo que um produto só poderia ser fabricado no país pela empresa detentora da patente. Essa lei levou o Brasil a se adequar a acordos internacionais de propriedade intelectual. Porém, o presidente Fernando Henrique Cardoso decidiu que a lei deveria ser aplicada imediatamente, apesar deste tipo de acordo ter fornecido um período de dez anos para adaptação em outros países. Em consequência, as farmoquímicas e as produtoras de intermediários nacionais tiveram diversas unidades produtivas fechadas (COSTA *et al.*, 2014). A maioria das empresas passou a atuar no país nos estágios finais da cadeia produtiva de medicamentos (formulação) e no marketing.

De acordo com o último senso realizado no setor, há 30 indústria de fármacos em operação no Brasil (ÉPOCA, 2017). Estas suprem menos de 20% da demanda nacional de ativos e nenhuma produz IFAs para antibióticos (ÉPOCA, 2017).

Segundo a Transparency Market Research, o rendimento atual do comércio global de antibióticos é de 45 bilhões de dólares. Cerca de 17% dos medicamentos comercializados no Brasil são antibióticos, 5% são analgésicos, 4% vitaminas, 4% remédios para gripe e tosse, 4% inflamações e reumatismos, 3% para doenças gastrointestinais, 2% para tratamento cardíaco, 2% vascular cerebral, 2% hormônios sexuais e 57% representam juntos as outras classes de medicamentos (PUC-Rio, 2016). Esses dados mostram que o setor de antibióticos no Brasil possui maior percentual de vendas e de utilização em relação a todas as outras classes de medicamentos. A classe dos β -lactâmicos apresentou-se como o maior segmento do mercado mundial antibióticos em 2012, com 57% de participação. Dados do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio (PEREIRA, 2012) revelaram que as importações brasileiras de ampicilina e amoxicilina atingiram um valor de 37 milhões de dólares apenas em 2011, onde 93% desse total correspondiam à amoxicilina. Foram importadas 1161,6 toneladas de amoxicilina em 2011 (PEREIRA, 2012). O Brasil importa integralmente os princípios ativos (IFAs) desse tipo de antibiótico, sendo os seus principais fornecedores a China e a Índia, países que se adequaram a leis de propriedade intelectual, porém com dez anos de carência para adaptação.

O mercado nacional é fortemente dependente do mercado externo na obtenção de insumos farmacêuticos ativos (IFAs). Apesar da capacidade de produção de mais de 18.000 toneladas de farmoquímicos, o país produz apenas 0,8% de IFAs da quantidade importada (COSTA *et al.*, 2014). Esses dados revelam a necessidade de uma mudança na política industrial no Brasil, uma vez que o domínio farmacológico e farmacêutico é setor estratégico de uma nação.

3. METODOLOGIA

3.1 CUSTOS

Segundo o portal Conceito.De, custo é um gasto econômico empregado no processo de geração de produtos ou prestação de serviços, sendo este composto pelos preços da matéria prima, da mão-de-obra direta e indireta, do maquinário e das instalações da entidade. Assim, o custo corresponde a um esforço econômico necessário para a realização de determinada atividade.

Custos Fixos são aqueles que independem da variação na taxa de produção (TURTON *et al*, 2009). Eles englobam gastos de instalações, aluguel, impostos sobre propriedade, seguro e depreciação, cobrados a taxas constantes mesmo quando a indústria não está em operação (LUCCA, 2001). Custos Fixos podem ser divididos em Diretos e Indiretos.

Custo Fixo Direto caracteriza o investimento em equipamentos e estrutura com todas utilidades essenciais para sua completa operação, como gastos com instalação, construção de infra-estrutura e de melhorias no local. Custo Fixo Indireto representa o capital empregado na elaboração da planta, não estando diretamente relacionado com a execução do serviço, como gastos com mão de obra de supervisão, gasto de energia, despesas administrativas, entre outros.

Os Custos Variáveis são aqueles necessários para a operação da planta. Este tipo de custo acompanha a produção, variando com a demanda. A soma do Custo Fixo com o Custo Variável representa o Custo Total de investimento.

3.2 ANÁLISE ECONÔMICA

O custo de equipamento é função da dimensão, material de construção, pressão e temperatura de resistência. A relação mais comum apresentada entre o custo adquirido e a capacidade do equipamento é dada pela Equação 4:

$$(C_a/C_b) = f_m f_P f_T (A_a/A_b)^n \quad (4)$$

Onde:

C é o custo adquirido;

A é a capacidade do equipamento;

a refere-se ao equipamento com o atributo requerido;

b refere-se ao equipamento com o atributo base;

n expoente de custo;

f_m fator de correção para o material de construção;

f_p fator de correção para pressão de operação e

f_T é o fator de correção para temperatura de operação.

O expoente de custo e os fatores de material, temperatura e pressão são tabelados segundo o tipo de equipamento. A Tabela 1 apresenta o fator de correção para materiais de construção típicos. As Tabelas 2 e 3 apresentam valores de correção típicos para fatores de correção para temperatura e pressão, respectivamente.

Tabela 1 - Fatores de correção para materiais de construção segundo o tipo de equipamento.

Material	Fator de correção (f_M)
Aço carbono	1,0
Alumínio	1,3
Aço inoxidável (baixo grau)	2,4
Aço inoxidável (alto grau)	2,4
Hastelloy C (liga metálica de Níquel-cromo-molibdênio)	3,6
Monel	4,1
Níquel e Inconel	4,4
Titânio	5,8

Fonte: Adaptado de Turton, 2003.

Tabela 2 – Fatores de correção para pressão.

Pressão do Projeto (bar)	Fator de correção (f_p)
0,01	2,0
0,1	1,3
0,5 – 7	1,0
50	1,5
100	1,9

Fonte: Adaptado de Turton, 2003.

Tabela 3 – Fatores de correção para temperatura.

Temperatura do Projeto (°C)	Fator de correção (f_p)
0 – 100	1,0
300	1,6
500	2,1

Fonte: Adaptado de Turton, 2003.

Para calcular o custo-benefício da produção de amoxicilina foi utilizado o índice ICB como mostrado na Equação 5:

$$ICB = CI + CAI \quad (5)$$

Onde:

CI é o custo anual de investimento da planta, sendo este dado pela Equação 6:

$$CI = \frac{CF \times FRU}{N} \quad (6)$$

N é o total de kg produzida por ano e CF é o custo total de investimento da planta, dado pela Equação 7:

$$\sum [f_m f_P f_T (1 + f_{pip})] C_a + (f_{ER} + f_{IN} + f_{Uti} + f_{pip} + f_{Dec} + f_{Cont} + f_{Ws}) \sum C_a \quad (7)$$

Em que:

f_{ER} é custo de construção;

f_{IN} é custo de com instrumentação e controle e instalação elétrica;

f_{Uti} é custo da utilidades;

f_{pip} é custo com tubulação;

f_{cont} é custo com contingência;

f_{Ws} é custo com capital giro.

Estes fatores são apresentados na Tabela 4:

Tabela 4 - Fatores para estimar custos de equipamentos e construção de planta.

Item	Tipo de Processo	
	Processo com fluido	Processo com sólido
Custos Diretos		
f_{ER}	2,9	3,0
f_{IN}	0,2	0,1
f_{Uti}	0,5	0,2
f_{pip}	0,7	0,2
Custo total de instalação e equipamentos	4,4	3,5
Custos Indiretos		
f_{cont}	0,4	0,3
Custo total do capital fixo	4,8	3,8
Capital de Giro		
f_{Ws}	0,7	0,6
Custo total do capital	5,5	4,4

Fonte: Adaptado de Rocha et al, 2008.

FRU é o fator de recuperação do capital investido no equipamento, é expresso pela Equação 8:

$$FRU = \frac{i \times (1+i)^v}{(1+i)^v - 1} \quad (8)$$

Em que:

i é a Taxa Mínima de Atratividade ou Taxa de Desconto e v é a vida útil da planta em anos.

O termo remanescente da equação de custo benefício é o Custo Anual de Insumos da planta (CAI). Esta equação é expressa pela Equação 9.

$$CAI = CUI \times QCI \quad (9)$$

Em que:

CUI os custos unitários de insumos e *QCI* é a quantidade de insumos em Kg.

3.3 LEVANTAMENTO DE CUSTOS

O levantamento de custos dos fármacos foi feito através do portal Sigma (Biochemicals and Reagents for life Science Research) e é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5 - Preço dos insumos.

Composto	Quantidade (kg)	Preço (R\$)
Éster	1	760
6-APA	1	760
Amoxicilina	1	798

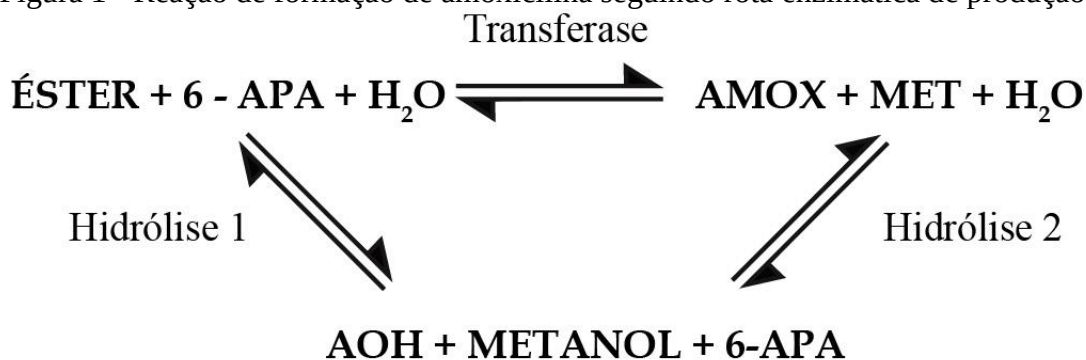
Fonte: O autor.

3.4 MODELAGEM CINÉTICA

A modelagem cinética foi realizada tomando por base o trabalho desenvolvido por Gonçalves *et al.*, (2002), em que foram utilizadas as equações de hidrólises do reagente e do produto e a equação de síntese na produção de amoxicilina.

No modelo cinético para a hidrólise do antibiótico, o éster é um inibidor competitivo e o núcleo 6-APA é não-competitivo; o antibiótico é um inibidor competitivo na reação de hidrólise do éster. Assume-se também que a presença de 6-APA não interfere na taxa de hidrólise do éster. A reação de formação da amoxicilina está esquematizada na Figura 1.

Figura 1 - Reação de formação de amoxicilina seguindo rota enzimática de produção.



Fonte: Adaptado de Gonçalves, 2000.

A equação 10 apresenta o modelo utilizado para a hidrólise do antibiótico:

$$v_A = [K_{cat2}C_{AM}C_{EZ}]/[K_{m2}[1+(C_{ester}/K_{EA}) + C_{APA}K_{IN}]] + C_A[1+(C_N/K_{IN})] \quad (10)$$

A Equação 11 apresenta o modelo cinético utilizado para o cálculo da hidrólise do éster:

$$v_{ester} = [K_{cat1}C_{ester}C_{EZ}] / [K_{m1}(1 + C_{AM} / C_{EA}) + C_{ester}] \quad (11)$$

A Equação 12 apresenta o modelo cinético utilizado para a síntese da Amoxicilina:

$$v_{AM} = [[K_{cat1}C_{ester}C_{EZ}]T_{max}X] / [K_{m1}(1 + C_{AM} / C_{EA}) + C_{ester}] \quad (12)$$

onde:

$$X = [C_{APA}/(K_{EN} + C_{APA})]$$

Os balanços de massa para um reator em batelada foram numericamente resolvidos e apresentados nas Equações 14, 15 e 16:

$$(dC_{ester} / dt) = - v_{ester} \quad (14)$$

$$(dC_A / dt) = v_{AM} - v_A \quad (15)$$

$$(dC_{APA} / dt) = v_A - v_{AM} \quad (16)$$

Os parâmetros das equações de 10 até 12 foram estimados por Gonçalves et al., (2000) e são mostrados na Tabela 6:

Tabela 6 - Parâmetros estimados com intervalo de confiança de 95%.

Parâmetros	pH 7,5 e 25°C	pH 6,5 e 25°C
K_{cat1} (μmol/mim UI)	1,105 ± 0,03958	0,546 ± 0,0308
K_{cat2} (μmol/mim UI)	2,218 ± 0,2826	1,857 ± 0,27108
K_{m1} (mM)	14,95 ± 2,155	15,32 ± 3,4452
K_{m2} (mM)	21,46 ± 8,533	12,83 ± 7,8306
K_{EA} (mM)	10,80 ± 4,5726	32,13 ± 22,96022
K_{AE} (Mm)	6,54 ± 1,274	1,05 ± 0,1763
K_{IN} (mM)	34,46 ± 26,115	1,89 ± 0,01015
K_{EN} (mM)	39,5 ± 18,23828	22,57 ± 7,15403
T_{max}	0,97	0,97

Fonte: Adaptado de GONÇALVES *et al.*, 2000.

Com a obtenção das velocidades, encontra-se a velocidade de formação da amoxicilina a qual foi usada para determinar o volume do reator conforme apresentada na equação 17.

$$V = \frac{F_A \times X}{-r} \quad (17)$$

em que:

V é o volume do reator;

F_a é a vazão molar;

X é a conversão da reação e

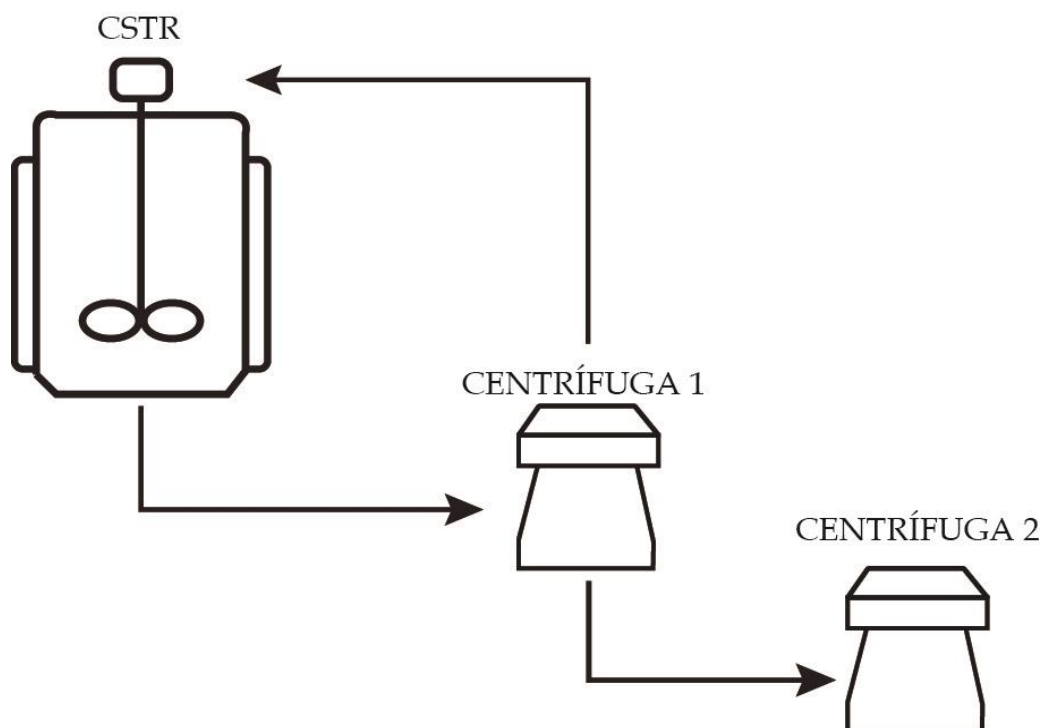
$-r$ é a velocidade de formação do produto de interesse.

4. RESULTADOS

4.1 FLUXOGRAMA

Para o processo de síntese enzimática de amoxicilina estudado neste trabalho, considerou-se uma planta de pequeno porte, com saída de 1000 g/h de amoxicilina. Considerando a dimensão e objetivo desta produção, fluxograma do processo resume-se conforme a Figura 2. Foi escolhido um processo contínuo em um biorreator de tanque agitado, para reciclo do biocatalisador escolheu-se uma centrífuga filtrante. Já para a separação do antibiótico foi escolhida uma centrífuga de forma a tornar mais rápido o processo de precipitação da amoxicilina.

Figura 2 – Fluxograma do processo de obtenção da amoxicilina.



Fonte: O autor.

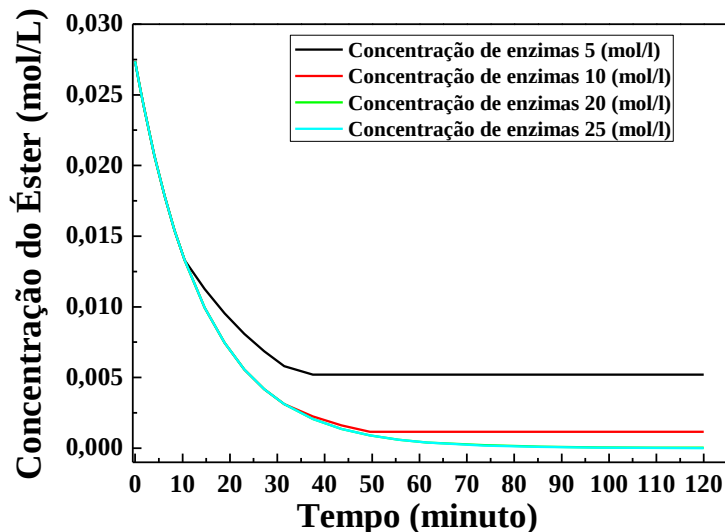
4.2 DIMENSIONAMENTO

Na realização das simulações foram consideradas quatro concentrações diferentes de enzima. Todas as análises foram realizadas a temperatura de 25° C e pressão atmosférica, ambas constantes. Estas condições operacionais de temperatura e pH foram obtidas a partir de

dados da literatura, os quais mostram que essas condições maximizam a produção do antibiótico.

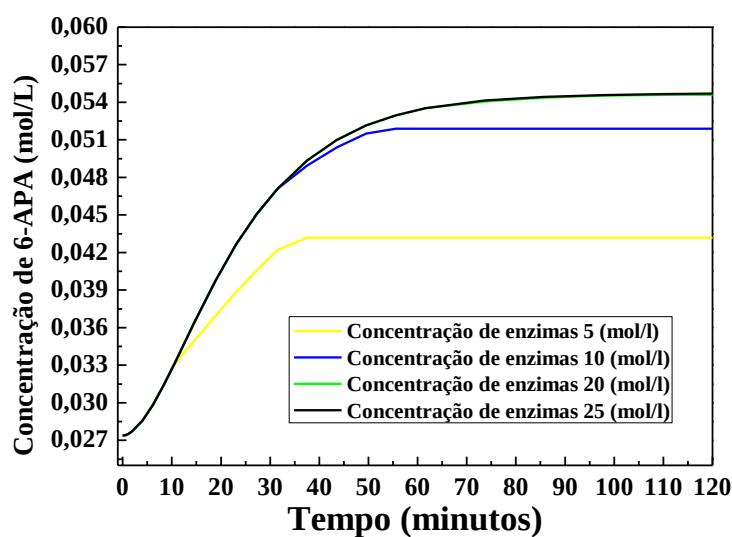
A Figura 3 apresenta o perfil de consumo do reagente limitante ao longo do tempo para diferentes concentrações de enzima utilizadas. Pode-se observar que a partir da concentração de 10 mol/l de biocatalisador quase não há variação de concentração de éster após 40 min de reação e praticamente todo reagente foi consumido. A figura 8 mostra o perfil de concentração do 6-APA ao longo do tempo para diferentes concentrações de biocatalisador. Pode-se observar o mesmo efeito da concentração de enzima daquele observado na Figura 7. A partir de uma concentração de 10 mol/l de penicilina G acilase, a concentração de 6-APA foi quase não apresenta variação. A concentração do reagente 6-APA cresce ao longo do tempo devido às reações secundárias que ocorrem no modelo cinético de síntese enzimática de amoxicilina. Após a reação iniciar a formação de produtos a enzima passa a preferir a amoxicilina, realizando uma reação inversa, produzindo 6-APA.

Figura 3 – Velocidade de consumo do éster ao longo do tempo para diferentes concentrações de enzima.



Fonte: O autor.

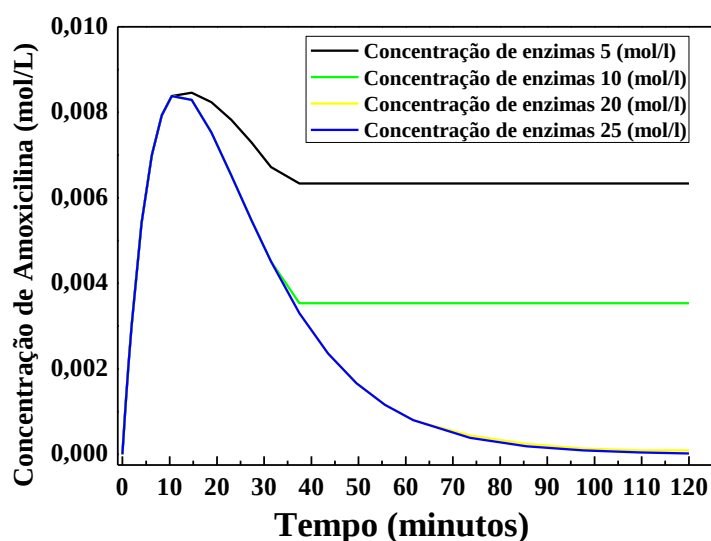
Figura 4 – Velocidade de reação do 6-APA ao longo do tempo para diferentes concentrações de enzima.



Fonte: O autor.

A Figura 5 apresenta a concentração de amoxicilina ao longo do tempo para quatro concentrações de biocatalisador presentes no meio reacional. Pode-se observar que o antibiótico alcança um ponto de máxima produção e em seguida, essa concentração diminui ao longo do tempo. Esse comportamento é esperado de se observar, uma vez que o antibiótico é um produto intermediário na reação enzimática. Quanto maior a concentração de enzimas no meio mais rápida é a formação de amoxicilina. O comportamento da reação para as concentrações de 20 e 25 mol/L diferiram muito pouco.

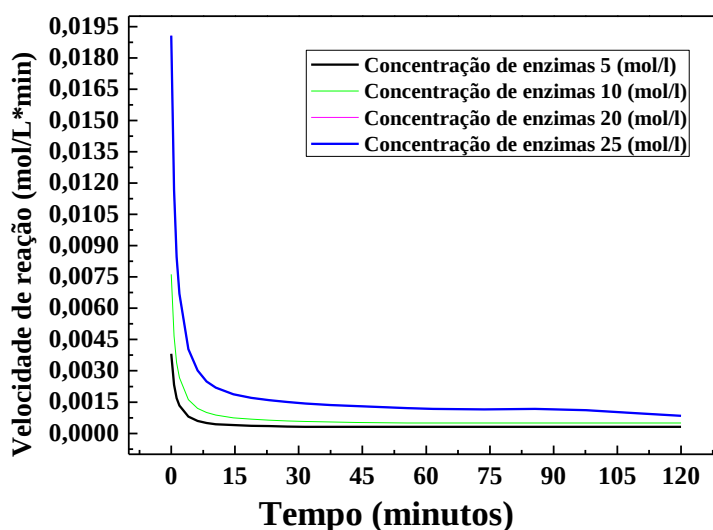
Figura 5 - Velocidade de reação para a amoxicilina ao longo do tempo para diferentes concentrações de enzima.



Fonte: O autor.

A Figura 6 apresenta a velocidade de formação da amoxicilina ao longo do tempo para cada um dos perfis de concentração da enzima. Pode-se observar que a velocidade de formação do antibiótico é bem alta no início da reação e diminui ao longo do tempo. Comportamento esse esperado uma vez que a amoxicilina é um produto intermediário da síntese enzimática. Para a análise de custos realizada neste trabalho foi utilizada uma média de quatro velocidades iniciais para definir a velocidade de formação da amoxicilina para aplicar a fórmula de dimensionamento do reator. Através da equação 17 foi obtido o volume do reator e, a partir deste, a área do mesmo.

Figura 6 – Velocidade de reação de formação da amoxicilina.



Fonte: O autor.

O método normalmente utilizado para atualizar valores de custo faz uso de índices de preços conhecidos na literatura. Estes índices relacionam custos presentes com custos do passado e baseiam-se em valores de custos de mão de obra, materiais e energia, publicados em revistas especializadas e órgãos governamentais. Para a obtenção do custo de construção de cada equipamento, foram utilizados os dados reportados por TURTON (2003), adaptados na tabela 7:

Tabela 7 - Correlações do custo de capital do equipamento pela capacidade.

Equipamento	Material de Construção	Capacidade	Tamanho Base Q_b	Base de Custo C_b	Faixa	Expoente de custo
Reator Agitado	Aço Inox	m^3	1	1.15×10^4	1-50	0.45
Centrífuga	Aço Inox	m^2	0,4	1.64×10^3	0.4 - 3.0	1.20

Fonte: Adaptado de Turton, 2003.

O dimensionamento dos equipamentos foi realizado para cada concentração de enzimas estudadas aqui. Pode-se observar nas Tabelas 8, 9, 10 e 11 que o custo do biorreator foi o que mais onerou o custo de equipamentos. Devido a natureza do produto analisado, o reator CSTR deve ser confeccionado em aço inox. A temperatura ambiente, pressão atmosférica e pH neutro ajudaram no custo dos equipamentos. Pode-se observar também que a medida que a concentração de enzima aumentava, o volume do reator diminuía, pois a velocidade de formação do antibiótico aumentava e conseqüentemente, chegava-se ao máximo de formação de amoxicilina em um tempo menor. O custo de separação do biocatalisador permaneceu inalterado, pois a quantidade de enzima mesmo no seu máximo ainda comportava a capacidade do equipamento. Análise semelhante pode ser realizada para o custo da segunda centrífuga.

Tabela 8 - Dimensionamento dos equipamentos para concentração de enzimas de 5mol/L.

Equipamento	Dimensão	Custo \$
Reator	0,499 m^3	8412,21
Centrífuga	0,367 m^2	522,73
Centrífuga	3,41 m^2	1992,668

Fonte: O autor.

Tabela 9 - Dimensionamento dos equipamentos para concentração de enzimas de 10mol/L.

Equipamento	Dimensão	Custo \$
Reator	0,298 m^3	6677,01
Centrífuga	0,367 m^2	522,73
Centrífuga	3,41 m^2	1992,668

Fonte: O autor.

Tabela 10 - Dimensionamento dos equipamentos para concentração de enzimas de 20mol/L.

Equipamento	Dimensão	Custo \$
Reator	0,185m ³	5.387,00
Centrífuga	0,367 m ²	522,73
Centrífuga	3,41 m ²	1992,668

Fonte: O autor.

Tabela 11 - Dimensionamento dos equipamentos para concentração de enzimas de 25mol/L.

Equipamento	Dimensão	Custo \$
Reator	0,154m ³	4957,30
Centrífuga	0,367 m ²	522,73
Centrífuga	3,41 m ²	1992,668

Fonte: O autor.

4.3 CUSTOS DE PRODUÇÃO E ANÁLISE DA DÍVIDA

Após o dimensionamento dos equipamentos, foram realizados os cálculos de custo para a produção da amoxicilina. A produção anual deste trabalho foi de 8640 kg de amoxicilina. A quantidade de insumos anual (*QCI*) é apresentada na Tabela 12.

Tabela 12 - Quantidade de Insumos

Insumo	Quantidade
QCI (éster)	4343,798 Kg
QCI (6-APA)	5184,362 Kg

Fonte: O autor.

Foram aplicados quatro valores para a Taxa de Desconto (*i*) para observar se haveria variação no custo de investimento (*CI*), mas não houveram diferenças significativas nos resultados da Taxa de Retorno do Capital (*FRU*) . O Custo Total de Investimento na Planta (*CF*) apresentou um valor específico para cada concentração de enzima. A Tabela 13 apresenta o custo total de investimento na planta para cada concentração de biocatalisador estudada neste trabalho.

Tabela 13 - Custo total de investimento na planta para cada concentração de enzima.

Concentração de Enzimas	Custo Total de Investimento na Planta
5 mol/L	227294,50 US\$
10 mol/L	191202, 12 US\$
20 mol/L	164382,31 US\$
25 mol/L	155432,32 US\$

Fonte: O autor.

A determinação do Custo Total de Investimento da Planta (*CF*) utiliza vários fatores de correção os quais cobrem custos diversos, como instalação, tubulação, análises, instrumentação, construção, capital de giro, entre outros. A Tabela 14 apresenta os dados de Custo Anual de Investimento (*CI*) e de Custo Anual de Insumos da Planta (*CAI*), que a razão da soma destes custos pela produção anual representam o custo de produção da amoxicilina (*ICB*). Pode-se observar que não houve variação significativa no preço de produção da amoxicilina em relação às concentrações de enzima estudadas.

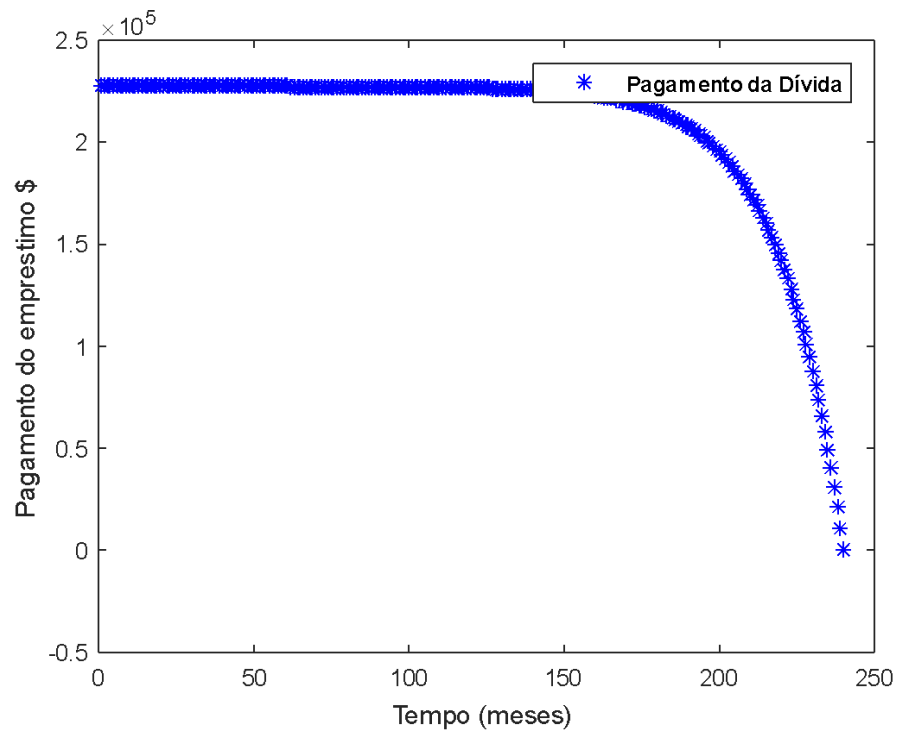
Tabela 14 - Custo de produção da amoxicilina.

Concentração de Enzima	ICB
5 mol/L	217,64 US\$
10 mol/L	217,63 US\$
20 mol/L	217,61 US\$
25 mol/ L	217,64 US\$

Fonte: O autor.

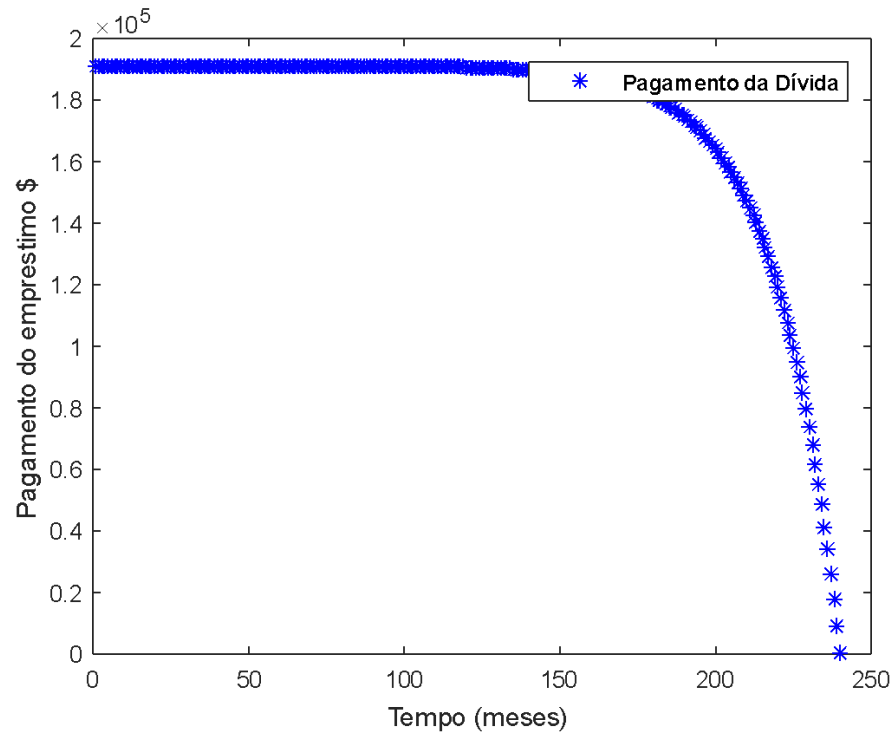
Devido ao preço do biocatalisador ser fator importante na análise de custo de produção de amoxicilina, foram realizados estudo para pagamento de empréstimo da planta para as diferentes concentrações de enzima estudadas. Foi analisado o comportamento da dívida com prazo de 20 anos para o pagamento e juros de 5% ao mês. Essa análise foi realizada para cada concentração de enzima e são apresentadas nas Figuras 7, 8, 9 e 10.

Figura 7 - Pagamento da dívida para concentração de enzimas de 5mol/L.



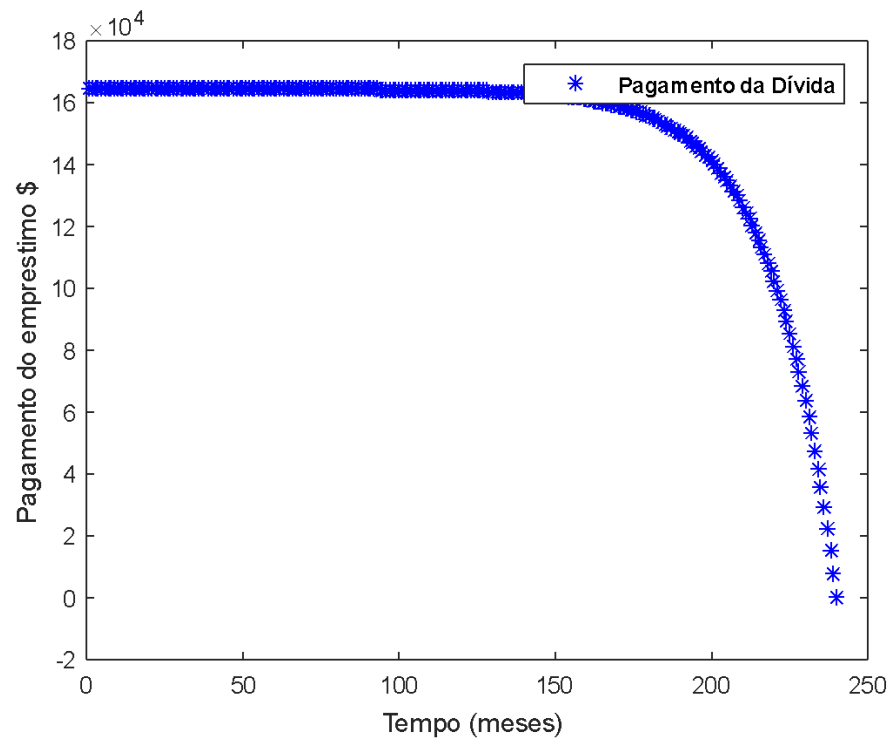
Fonte: O autor.

Figura 8 - Pagamento da dívida para concentração de enzimas de 10mol/L.



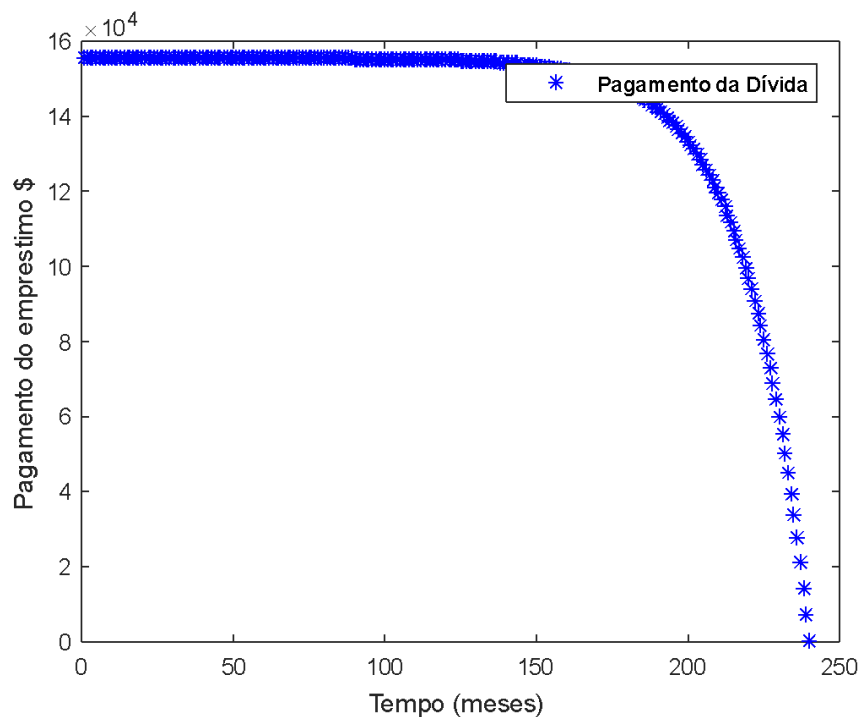
Fonte: O autor.

Figura 9- Pagamento da dívida para concentração de enzimas de 20mol/L.



Fonte: O autor.

Figura 10 - Pagamento da dívida para concentração de enzimas de 25mol/L.



Fonte: O autor

Pode-se observar que para todas as condições de enzima estudadas o pagamento da dívida da planta ocorre em menos de 250 meses. Isso se deve ao alto valor agregado que a amoxicilina apresenta. O aumento da concentração de enzimas no meio eleva a velocidade do consumo dos reagentes diminuindo a necessidade de área de equipamento. Desse modo, o custo dos equipamentos ficaram menor, o valor gasto com a planta foi menor. Portanto, a dívida seria paga em menos tempo e com parcela e juros menores.

O custo de produção da amoxicilina em relação às concentrações de enzima não apresentou diferenças significativas. No entanto, as diferentes concentrações de enzimas produziram efeitos distintos sobre o pagamento da dívida.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os dados da ABIFIQUI (Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e Insumos Farmacêuticos), o consumo brasileiro do antibiótico semi-sintético amoxicilina em 2016 foi de 1.273.939 Kg. A produção de amoxicilina deste trabalho foi de 8640 kg/dia. Isso significa que essa pequena indústria produz 0,7 % do consumo nacional, ou seja, quase a mesma porcentagem de IFAs de todos os medicamentos produzidos no país em relação a quantidade importada. Outro fator importante a ser lembrado é que o Brasil não produz IFA para nenhum tipo de β -lactâmico. Dos antibióticos importados pelo país, mais de 90% é amoxicilina. Se a produção é muito menor que a necessidade do mercado nacional, a certeza da venda existe.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIFIQUI. Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e Insumos Farmacêuticos. **Escassez de penicilina afeta o Brasil**. Disponível em: <http://abiquifi.org.br/artigos/escassez-de-penicilina-afeta-o-brasil/>. Acesso em: 19 abr 2018.

AMINOV, Rustam I. **A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109405/>. Acesso em: 10 de abril de 2018.

ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament Et Des Produits De Santé. **Situation report on the active substance amoxicillin**. Disponível em: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cae8a3e3e3ec6ef704b2ff963d02d310.pdf. Acesso em: 06 abr 2018.

ANTIBACTERIAL drugs market to top \$45B globally in 2019. Disponível em: <https://www.centerwatch.com/news-online/2014/03/24/antibacterial-drugs-market-to-top-45b-globally-in-2019/>. Acesso em: 29 abr. 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **III Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/lactamicos.htm. Acesso em: 10 abril 2018.

ATIKINS, Peter. **Físico-Química**. 7. ed. Vol 3. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora, 2004. 300 p.

CONCEITO de Custo. Disponível em: <https://conceito.de/custo>. Acesso em: 31 maio 2018.

COSTA JCS, *et al.* **Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva**. Rev Eletron de Comun Inf Inov Saúde [Internet]. 2014. Disponível em: <https://www.reciis.iciict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/432/1079>. Acessado em 11 de abril de 2018.

ENZYMATIC Synthesis of Amoxicillin with Immobilized Penicillin G Acylase. Tehran, Iran: Scientia Iranica, 2010. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e12a/2e0c94b54c6818ac3e6bf0046d8ec323bfb9.pdf>. Acesso em: 13 maio 2018.

FERREIRA, Andrea Lopes de Oliveira. **Síntese Enzimática de Ampicilina em Reator Integrado**. 2004. 190 p. Tese (Doutorado em Engenharia Química)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2004.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://cee.fiocruz.br/?q=node/637>. Acesso em: 06 abr. 2018.

GLOBAL and Chinese Antibacterial Drugs Industry, 2018 Market Research Report. Disponível em: <https://www.marketresearchreports.biz/reports/1540135/global-and-chinese-antibacterial-drugs-market-research-reports>. Acesso em: 04 maio 2018.

GONÇALVES, Luciana R. B. A Kinetic Study of Synthesis of Amoxicillin Using Penicillin G Acylase Immobilized on Agarose. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, vol 84 – 86., 2000.

GRENFELL, Bryan T *et al.* **Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data**. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70780-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70780-7/fulltext). Acesso em: 05 abril 2018.

KHAN, Zafar Uddin. Simulation Of Enzymatic Production Of Amoxicillin. 2004. 67 p. Projeto (Project)- Master of Chemical Engineering, Ryerson University, Toronto, Canada, 2004. Disponível em: <<http://digital.library.ryerson.ca/islandora/object/RULA:2387>>. Acesso em: 13 maio 2018.

KLEIN, Elli Y *et al.* Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **PNAS**, v. 115, n. 15, 2018.

KUROCHKINA, V. B. et al. Ionization constants and solubility of compounds involved in enzymatic synthesis of aminopenicillins and aminocephalosporins. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, v. 34, p. 1103-1117, 2011.

LUCCA, Eneida Aparecida de. **Simulação e análise de viabilidade do processo de Produção de Ampicilina por Rota Enzimática**. 2001. 76 p. Trabalho de Graduação (Graduação em Engenharia Química)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2001.

Mercado Farmacêutico Brasileiro. PUC Rio. Disponível em: <http://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/4789/4789_4.PDF>. Acesso em: 09 de abril de 2018.

NOBEL PRIZE. **Sir Alexander Fleming - Facts**. disponível em: <https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html>. Acesso em 25 de abril de 2018.

PEREIRA, Erlon Lopes; OLIVEIRA, Ana Flávia Alves. A Produção de Processos Fermentativos Aeróbios. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, ago./dez., 2016.

PEREIRA, Sandra Cerqueira. *Inovações na síntese enzimática de amoxicilina*. 163 p. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2012.

POR QUE o Brasil não tem penicilina. **Revista Época**, São Paulo, 2017.

PWC. **From vision to decision Pharma 2020**. Disponível em: <https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma2020/assets/pwc-pharma-success-strategies.pdf>. Acesso em: 06 abr 2018.

STATISTA. Global Pharmaceutical Industry - Statistics & Facts. Disponível em: <<https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

TAVARES, Walter. Antibióticos e quimioterápicos para uso clínico. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. 746 p.

TRANSPARENCY MARKET RESEARCH. Global Antibacterial Drugs Market - Antibacterial Drugs Market (Drug Class - B - lactams, Quinolones, Macrolides, Tetracycline, Aminoglycoside, Sulfonamide, and Phenicol; Routes of Administration - Enteral and Parenteral; Distribution Channel - Hospital Pharmacies, Drug Stores and Retail Pharmacies, and Online Sales) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast 2017 – 2025. Disponível em: <https://www.transparencymarketresearch.com/antibacterial-drugs-market.html>. Acesso em: 04 maio 2018.

TURTON, Richard et al. **Analysis, Synthesis, and Design of Chemical Processes**. 1. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 1998. 814 p