



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA



Nícolas Peterson Ferreira Brito

Análise do processo de produção de semaglutida

Uberlândia

2025

Nícolas Peterson Ferreira Brito

Análise do processo de produção de semaglutida

Projeto de TCC apresentado à Faculdade de Engenharia Química da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Engenharia Química.

Orientador(a):Dr. Luis Claudio Oliveira Lopes

Uberlândia

2025

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

B862 Brito, Nícolas Peterson Ferreira, 2002-
2025 Análise do processo de produção de semaglutida
[recurso eletrônico] / Nícolas Peterson Ferreira Brito.
- 2025.

Orientador: Luis Claudio Oliveira Lopes.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Uberlândia, Graduação em
Engenharia Química.
Modo de acesso: Internet.
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Engenharia química. I. Lopes, Luis Claudio
Oliveira Lopes, 1964-, (Orient.). II. Universidade
Federal de Uberlândia. Graduação em Engenharia Química.
III. Título.

CDU: 66.0

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

Nícolas Peterson Ferreira Brito

Análise do processo de produção de semaglutida

Projeto Final de Curso apresentado à Faculdade de Engenharia Química da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Engenharia Química.

Uberlândia, 9 de maio de 2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luis Claudio Oliveira Lopes – UFU
Orientador

Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior – UFU

Prof. Dr. Rubens Gedraite – UFU

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Sheila e Ronnie Valdo, por sempre me apoiarem, por acreditarem e acolherem meus sonhos. Aos meus avós, por me acolherem em Uberlândia durante meu período de faculdade e sempre me propiciarem os meios para continuar estudando.

Aos meus amigos e colegas do curso de Engenharia Química pelo convívio e troca de experiências diárias que tanto me fez crescer.

Ao meu orientador prof. Dr. Luis Claudio Oliveira Lopes que me apoiou desde o primeiro momento nessa etapa final do curso de engenharia química.

Ao meu orientador prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior pela oportunidade da iniciação científica na área de química medicinal, por todo o conhecimento científico que adquiri no período e, especialmente, por ter me guiado na minha primeira busca do conhecimento científico.

Aos meus amigos do laboratório LaSFar, por sempre estarem comigo durante minha iniciação científica na química, me guiarem no entendimento da síntese orgânica e pela diversas conversas e interações que tivemos ao longo do período da pesquisa na área.

Aos meus amigos da empresa júnior, ConsultEQ, pela incrível experiência profissional e pela confiança nas minhas decisões durante o período que trabalhamos juntos.

Aos meus colegas na Eurofarma pela experiência enriquecedora do estágio e a oportunidade de conhecer a fundo o universo farmacêutico, o qual sempre fui fascinado.

RESUMO

Doenças crônicas como diabetes e obesidade são amplamente reconhecidas por especialistas como enfermidades emblemáticas do século XXI, devido à sua alta prevalência — afetando atualmente mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo — e às projeções alarmantes de crescimento nas próximas décadas. Nesse contexto, a semaglutida destaca-se como um fármaco promissor no combate a essas condições, apresentando resultados clínicos expressivos, como a redução de até 10% do peso corporal em cerca de 60% dos pacientes. Comercializada pela empresa Novo Nordisk sob os nomes Rybelsus, Wegovy e Ozempic, a semaglutida torna-se ainda mais relevante diante da expiração iminente de sua patente em 2026. Assim, o objetivo central deste trabalho é analisar os métodos produtivos da semaglutida em escala industrial, com base na investigação de patentes registradas nos escritórios americano (USPTO), europeu (EPO), internacional (WIPO) e brasileiro (INPI). Foram selecionadas três patentes para estudo, cujos processos produtivos foram avaliados quanto ao custo de fabricação e comparados ao valor de mercado do princípio ativo. Os resultados indicaram que todas as patentes analisadas apresentaram margens brutas positivas, evidenciando viabilidade econômica na produção do fármaco.

Palavras-chave: Semaglutida. Processo de produção. Diabetes. Emagrecimento. Ozempic.

ABSTRACT

Chronic diseases such as diabetes and obesity are widely recognized by experts as defining illnesses of the 21st century, due to their high prevalence—currently affecting over 500 million people worldwide—and alarming growth projections for the coming decades. In this context, semaglutide stands out as a promising drug in combating these conditions, demonstrating significant clinical results, such as a 10% reduction in body weight in approximately 60% of patients. Marketed by Novo Nordisk under the brand names Rybelsus, Wegovy, and Ozempic, semaglutide gains additional relevance with its patent set to expire in 2026. Therefore, the main objective of this study is to analyze the industrial-scale production methods of semaglutide, based on a review of patents filed with the American, European, international, and Brazilian patent offices. Three patents were selected for detailed analysis, and their manufacturing processes were evaluated in terms of production costs and compared with the market value of the active pharmaceutical ingredient. The findings indicate that all selected patents demonstrated positive gross margins, highlighting the economic feasibility of producing this drug.

Keywords: Semaglutide. Manufacturing. Diabetes. Weight loss. Ozempic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Distribuição global de diabetes.....	11
Figura 2 -	Resposta à ação da proteína GLP-1.....	13
Figura 3 -	Estrutura molecular da semaglutida.....	14
Figura 4 -	Estrutura geral da reação de acoplamento Fmoc-Amina.....	16
Figura 5 -	Etapas do desenvolvimento de medicamentos.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Predominância global do número de pessoas com obesidade nos anos de 2010, 2020, 2025 e 2030.....	12
Tabela 2.	Etapa 1 da patente EP3398960B1, obtenção do complexo Fmoc-Gly- Resina Wang.....	17
Tabela 3.	Etapa 2 da patente EP3398960B1, obtenção do complexo Semaglutida-Resina Wang.....	18
Tabela 4.	Etapa 3 da patente EP3398960B1, obtenção da Semaglutide com pureza de 66.8%.....	19
Tabela 5.	Etapa 4 da patente EP3398960B1, obtenção da Semaglutide com pureza de 98.98%.....	19
Tabela 6.	Compilado das etapas de síntese da patente EP3398960B1.....	20
Tabela 7.	Etapa 1 da patente WO2020074583, obtenção do complexo H-Gln(trt)-Ala-Ala-Lys[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-TRP(NinBOC)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-O-Resina MBH.	21
Tabela 8.	Etapa 2 da patente WO2020074583, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH.....	22
Tabela 9.	Etapa 3 da patente WO2020074583, obtenção do complexo Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Glu(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-O-Resina MBH.....	23
Tabela 10.	Etapa 4 da patente WO2020074583, obtenção da molécula intermediária Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH.....	24
Tabela 11.	Etapa 5 da patente WO2020074583, obtenção do complexo Semaglutida- Resina MBH.	25
Tabela 12.	Etapa 6 da patente WO2020074583, obtenção da Semaglutida com pureza de 99,1%.....	26
Tabela 13.	Compilado das etapas de síntese da patente WO2020074583.....	27
Tabela 14.	Etapa 1 da patente WO2023105497, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-OH..	28
Tabela 15.	Etapa 2 da patente WO2023105497, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH.....	29
Tabela 16.	Etapa 3 da patente WO2023105497, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Aib-Glu(OtBu)-Gly-OH.	30
Tabela 17.	Etapa 4 da patente WO2023105497, obtenção do complexo Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina de Wang.....	31

Tabela 18.	Etapa 5 da patente WO2023105497, obtenção do complexo Semaglutida-Resina de Wang.....	31
Tabela 19.	Etapa 6 da patente WO2023105497, obtenção da Semaglutida com pureza de 61,2%.....	33
Tabela 20.	Etapa 7 da patente WO2023105497, obtenção da Semaglutida com pureza de 99,63%.....	33
Tabela 21.	Compilado das etapas de síntese da patente WO2023105497.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCM	Diclorometano
DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
DIEA/DIPEA	N,N-diisopropyletilamina
DIPE	Diisopropileter
DMF	N,N-dimethylformamida
DMSO	dimetil sulfoxido
DNCs	doenças não comunicáveis
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonil
GLP-1	Peptído similar ao glucagon 1
HOBt	1-hydroxibenzotriazol
IMC	Índice de massa corporal
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
USPTO	United States Patent and Trademark Office
Espacenet	European Patent Office
WIPO	World Intellectual Property Organization
TCC	Trabalho de conclusão de curso
MBH	4-metoxibenzidril
MTBE	Metil-tert-butileter
Resina CTC	Resina 2-chlorotrityl chloride
TFA	Ácido trifluoroacético
TGI	Trato gastroinstetisnal
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1 Introdução.....	11
1.1 Diabetes.....	11
1.2 Obesidade.....	12
1.3 Semaglutida.....	12
2 Materiais e Métodos.....	15
3 Resultados e discussão.....	15
3.1 Reação de acoplamento Fmoc-Amina.....	16
3.2 Patente EP3398960B1.....	17
3.3 Patente WO2020074583.....	20
3.4 Patente WO2023105497.....	27
3.5 Aspectos Regulatórios.....	35
3.6 Produção industrial e scale-up.....	36
4 Conclusão.....	37
5 Referências.....	38

1. Introdução

A produção de medicamentos é um setor críticos no campo da saúde pública, e a semaglutida emerge como uma peça central nas terapias modernas para tratamento de doenças metabólicas como obesidade e diabetes. Este trabalho visa explorar o processo de produção de semaglutida, elucidando as etapas fabris e químicas envolvidas na sua produção industrial. Ao fornecer uma visão abrangente dos métodos de produção, busca-se não apenas entender o progresso científico e tecnológico empregado, mas também fornecer subsídios essenciais para discussões econômicas, regulatórias e de inovação tecnológica, contribuindo assim para um melhor entendimento do seu impacto na sociedade.

1.1 Diabetes

A diabete é uma doença crônica relacionada ao hormônio insulina, responsável pela regulação de glicose no sangue, que ocorre devido a uma disfunção produtiva do pâncreas ou ação ineficiente da insulina nos órgãos.^{1,2} Essa patologia pode ser dividida em diabetes tipo 1, também chamado de insulina dependente ocorrendo geralmente desde a infância e é caracterizada pela dependência de administração de insulina diariamente. Por sua vez, a diabete tipo 2, caracteriza-se pela resistência à insulina produzida pelo corpo.^{1,3} Em 2021, houveram aproximadamente 500 milhões de pessoas diagnosticadas com diabetes, das quais 90% dos casos é devido ao segundo tipo.^{1,2,4,5,6} Além disso, o diabetes está presente em todos os países como ilustra a Figura 1 e é a causa de morte de mais de 1 milhão de pessoas com um gasto de mais de 900 bilhões de dólares globalmente aos sistemas de saúde anualmente.^{1,2,3,6}

Figura 1 – Distribuição global de diabetes.



Fonte: IDF Diabetes Atlas (2021).

1.2 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica fator de risco para diversas doenças não comunicáveis (DNCs) como doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças musculoesqueléticas, depressão e doença de Alzheimer.^{7,8,9,10,11} Essa enfermidade é diagnosticada a partir do índice de massa corporal (IMC) maior que 30 kg/m² e, apenas em 2015, identificou-se mais de 2,3 bilhões de pessoas com sobrepeso (IMC > 25 kg/m²), das quais mais de 600 milhões estavam obesas.^{7,8,10,11,12,13} Ademais, destaca-se previsões de que até 2030 o números de pessoas obesas sobre conforme pode-se ver na Tabela 1 e há o alto custo para o tratamento dessa patologia que apenas nos Estados Unidos ultrapassa 260 bilhões de dólares anuais.^{10,12} Em vista dos anos anteriores houve ainda a situação pandêmica de covid-19 que tornou a perspectiva pior, na qual durante o período anterior a pandemia havia incidência de obesidade de 11% dos homens e 15% das mulheres em 2020, todavia, em 2023 esse número aumentou para 25,3% e 42,4% respectivamente.¹³

Tabela 1 – Predominância global do número de pessoas com obesidade nos anos de 2010, 2020, 2025 e 2030.

Predominio de obesidade definido pelo IMC	2010		2020		2025		2030	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Mulheres								
Obesidade (Classe 1, 2 e 3) ≥ 30kg/m ²	14	304m	17	445m	18	512m	20	586m
Obesidade severa (Classe 2 e 3) ≥ 35 kg/m ²	4	100m	6	159m	7	188m	7	219m
Obesidade severa (Classe 3) ≥ 40 kg/m ²	1	32m	2	54m	2	65m	3	77m
Homens								
Obesidade (Classe 1, 2 e 3) ≥ 30kg/m ²	9	207m	13	324m	14	380m	15	439m
Obesidade severa (Classe 2 e 3) ≥ 35 kg/m ²	2	44m	3	79m	3	96m	4	114m
Obesidade severa (Classe 3) ≥ 40 kg/m ²	0,5	11m	1	22m	1	28m	1	34m
Todos os adultos								
Obesidade (Classe 1, 2 e 3) ≥ 30kg/m ²	11	511m	15	764m	16	892m	18	1.025m
Obesidade severa (Classe 2 e 3) ≥ 35 kg/m ²	3	143m	5	238m	5	284m	6	333m
Obesidade severa (Classe 3) ≥ 40 kg/m ²	1	42m	2	77m	2	93m	2	111m

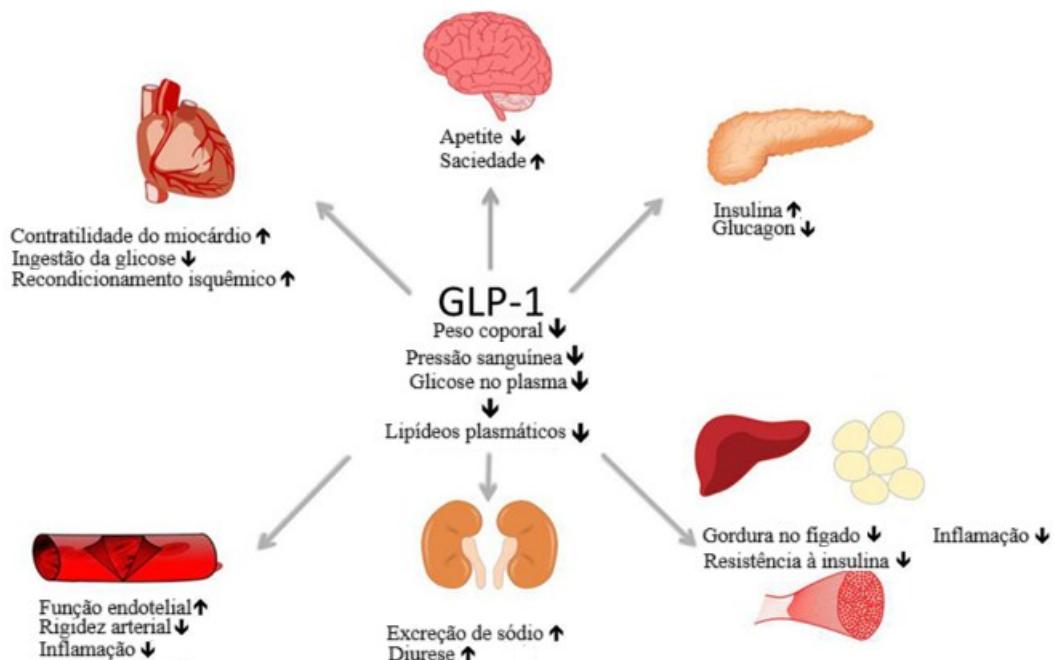
Fonte: Adapatado de (World Obesity Atlas; 2022).

1.3 Semaglutida

A semaglutida é uma molécula de propriedade da Novo Nordisk que está presente como princípio ativo nos fármacos Rybelsus (3 mg, 7 mg e 14 mg), Ozempic (0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg) e Wegovy (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg).^{14,15,18,19} Esse princípio ativo se trata de um agonista do receptor (molécula que ao se ligar causa uma resposta positiva do receptor) do peptídeo similar ao glucagon 1 (GLP-1), o qual é está presente no trato gastrointestinal (TGI), pulmões, rins, nas células beta pancreáticas regulando a glicose-dependente, cérebro, pâncreas e no coração com funções como diminuição do apetite, aumento da saciedade e da

quantidade de insulina produzida, entre outras respostas que combinados proporcionam um controle glicêmico melhorado e auxiliam na perda de peso como apresentado na Figura 2.²⁰ Os medicamentos de semaglutida é usado como tratamento de primeira linha de diabetes tipo 2 e de acordo com as pesquisas de teste clínico apresenta em mais de 60% dos usuários uma redução do peso corporal superior à 10%.^{21,22,23}

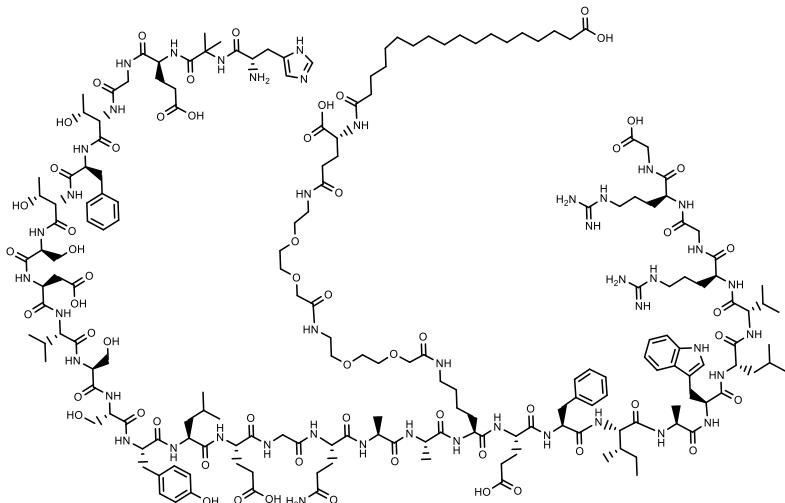
Figura 2 – Resposta à ação da proteína GLP-1.



Fonte: Adaptado de (BOYLE *et al*; 2018).

A estrutura molecular conforme apresentado na Figura 3 desse princípio ativo é análoga à 94% da proteína GLP-1 produzida pelo próprio metabolismo humano com diferenças pontuais na substituição do aminoácido 26 (lisina) por um espaçador di-ácido graxo C18 e na mudança dos aminoácidos alanina e lisina da posição 8 e 34, respectivamente, por ácido 2-aminobutírico e arginina, responsáveis pelo aumento da afinidade ao alvo e maior tempo de meia-vida.^{18,19,21}

Figura 3 – Estrutura molecular da semaglutida.



Fonte: Compilado do autor.

Em vista da busca frequente pelos produtos de semaglutida, a proprietária Novo Nordisk apresentou um crescimento exponencial e representa como empresa mais valiosa na europa, ademais adiciona-se ao fato da patente da molécula expirar no prazo em 2026, o que torna esse um excelente alvo de pesquisa.^{24,25,26,27}

A comparação da semaglutida com outros medicamentos similares, apresenta destaque tanto em termos de custos quanto de eficiência terapêutica. Embora o investimento inicial para seu desenvolvimento e posterior fabricação seja elevado, os benefícios clínicos proporcionados justificam o investimento, visto que medicamentos com a liraglutida (Saxenda e Victorza) ou a dulaglutida (Trulicity) apresentam estruturas e mecanismos de ação semelhantes, contudo, a semaglutida tem demonstrado maior eficácia em dosagens espaçadas devido maior tempo de meia-vida (165h), comparado a 13h e 120h dos concorrentes, respectivamente, além disso há o benefício de menores efeitos colaterais e menores efeitos colaterais, o que pode resultar em menor custo de tratamento a longo prazo.⁴⁶ Adicionalmente, as técnicas inovadoras aplicadas em sua produção contribuem para um produto final de alto valor agregado e com competitividade no mercado global.

Este trabalho tem por objetivos analisar detalhadamente o processo de produção da semaglutida, abordando desde os aspectos químicos da sua síntese até a avaliação dos equipamentos e reagentes utilizados. Além disso, busca-se avaliar os custos econômicos envolvidos. Serão também explorados os aspectos regulatórios, bem como tecnologias e inovações emergentes que possam influenciar futuras melhorias no processo de produção. Por

fim, o trabalho oferece conclusões e recomendações para direções futuras na pesquisa e desenvolvimento desse fármaco essencial.

Desse modo, foram selecionadas 3 patentes (EP3398960B1, WO2020074583, WO2023105497) de métodos de produção de semaglutida e avaliadas os processos produtivos em escala industrial como uma forma de projetar o custo do fármaco.

2 Materiais e Métodos

O processo de produção da semaglutida envolve uma combinação detalhada de processos químicos e biotecnológicos, culminando na criação de um complexo peptídeo que atua como um agonista do receptor de GLP-1. Este processo é minuciosamente controlado para garantir a pureza e eficácia do produto final, passando por etapas rigorosas de qualidade e validação. O desenvolvimento deste complexo peptídeo integra tecnologias de ponta na manipulação de aminoácidos e na introdução de modificações específicas que conferem à semaglutida sua característica prolongada de ação farmacológica.

Neste trabalho, a pesquisa e seleção das patentes foi realizado através dos sites de escritórios de patentes do Brasil (INPI - Instituto Nacional de Propriedade Industrial), Estados Unidos (USPTO - United States Patent and Trademark Office), União Européia (EPO - European Patent Office) e o escritório internacional (WIPO - World Intellectual Property Organization).

A partir da seleção de 3 patentes com as melhores descrições dos métodos produtivos de uma lista de 17 patentes registradas nos escritórios de propriedade intelectual permitiu a projeção dos custo da tecnologia e insumos por meio de precificação de empresas como Sigma Aldrich, Broadpharm, Aaptec ou Iris-Biotech.

Além disso foi avaliada a rentabilidade e aplicabilidade do processo de produção da semaglutida em escala industrial por meio de um scale-up dos processos apresentados nas patentess.

3 Resultados e discussão

O processo de produção da semaglutida é subdividido em várias etapas críticas, cada uma desempenhando um papel no desenvolvimento do fármaco. Inicialmente, a síntese peptídica é realizada para formar a cadeia de aminoácidos base. Em seguida, modificações químicas, tais como a adição de grupos protetores, são introduzidas para otimizar a estabilidade de modo a evitar polimerizações dos fragmentos do peptídeo. A purificação nas patentes

selecionadas é uma etapa vital, onde métodos como a cromatografia de alta performance (HPLC) são utilizados para assegurar um produto com alta pureza. Finalmente, etapas rigorosas de controle de qualidade e testes de validação são efetuadas antes do produto ser liberado para distribuição.

As três patentes selecionadas avaliam a produção da semaglutida, princípio ativo de medicamentos como Ozempic, Wegovy e Rybelsus, utilizando principalmente a síntese peptídica em fase sólida, uma técnica tradicional conhecida desde a década de 1970 para a obtenção de moléculas peptídicas.^{28,29,30}

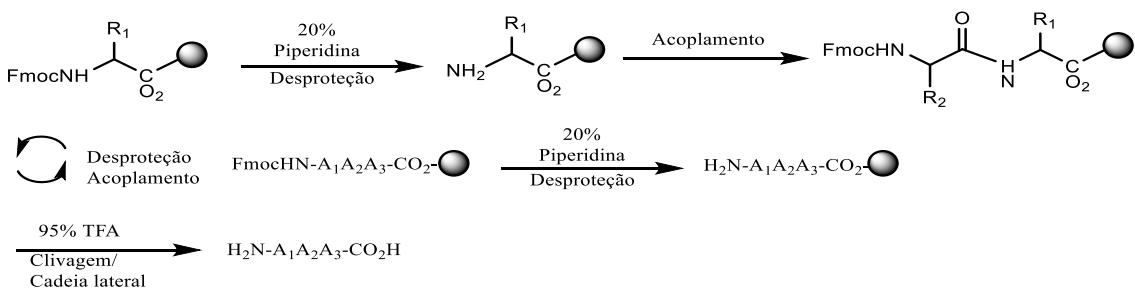
Esse método se destaca por ser amplamente utilizado e por empregar reagentes como resinas e Fmoc-aminas, que, em conjunto, proporcionam altos rendimentos na síntese de peptídeos.³⁰ Além disso, as reações envolvidas apresentam uma cinética bem estabelecida e de fácil compreensão, baseada em etapas cíclicas de desproteção e acoplamento.²⁸

Nesse trabalho, após a avaliação dos custos relacionados às matérias primas utilizadas nas patentes selecionadas é realizada a comparação com a semaglutida comercializada por AA BLOCKS, uma fabricante de peptídeos sintéticos, ao custo de \$ 35 (R\$ 199,85) 1 mg da molécula ou R\$ 199.850/g de semaglutida.⁴²

3.1 Reação de acoplamento Fmoc-Amina

A reação de acoplamento entre Fmoc e aminas é uma das reações clássicas na síntese em fase sólida de peptídeos, baseada no uso de aminoácidos protegidos pelo grupo Fmoc (fluorenilmoxicarbonil). Nesse processo, após a ancoragem da primeira amina à resina, ocorre um ciclo repetitivo que envolve a desproteção do grupo Fmoc, seguida da ativação e acoplamento de uma nova amina, permitindo a construção sequencial do peptídeo desejado conforme representado na Figura 4.³⁰

Figura 4 – Estrutura geral da reação de acoplamento Fmoc-Amina



Fonte: Adapatado de (MOON; PRATT, 2022).

3.2 Patente EP3398960B1

A patente EP3398960B1, da empresa Hybio Pharmaceutical Co., submetida em 16/12/2016 no *Espacenet*, descreve um método de produção da semaglutida baseado na utilização da resina de Wang para a construção da molécula por meio do acoplamento de Fmoc-aminas. Além disso, o documento destaca o procedimento de acoplamento dessas aminas como o padrão encontrado na literatura, seguindo as proporções Resina/Fmoc-Amina/HOBt/DIC/DIPEA (1:3:5:5:1) ou Resina/Fmoc-Amina/HOBt/HBTU/DIPEA (1:3:5:5:1).³⁰

Como método de controle reacional, foi utilizado o teste de ninidrina, que se baseia na mudança de coloração: quando toda a resina reagiu completamente, o teste é negativo (solução transparente); caso ainda haja resina não reagida, ocorre o desenvolvimento de uma coloração roxa, indicando um teste positivo.

Para avaliação do processo, a patente segmenta a síntese em quatro etapas principais, obtenção do complexo Fmoc-Gly-Resina Wang, obtenção do complexo Semaglutida-Resina Wang, obtenção da Semaglutida com pureza de 66,8% e obtenção da Semaglutida com pureza de 98,98%.

Destaca-se que os custos dos compostos intermediários foram utilizados como parâmetro para a análise das etapas subsequentes do processo.

Tabela 2 - Etapa 1 da patente EP3398960B1, obtenção do complexo Fmoc-Gly- Resina Wang.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Resina de Wang	210,0	g	R\$ 3.493	25 g	R\$ 29.341,20
DMF	6.773,4	mL	R\$ 614	1.000 mL	R\$ 4.158,86
Fmoc-Gly-OH	105,5	g	R\$ 13.986	5.000 g	R\$ 295,05
HOBT monohidratado	47,9	mL	R\$ 5.316	2.500 mL	R\$ 101,90
DMF	677,4	mL	R\$ 614	1.000 mL	R\$ 415,94
DCM	677,4	mL	R\$ 854	2.500 mL	R\$ 231,41
DIC	55,0	mL	R\$ 614	1.000 mL	R\$ 33,77
DMAP	2,2	g	R\$ 4.106	500 g	R\$ 17,82
Anidrido Acético	729,5	mL	R\$ 608	926 mL	R\$ 479,04

Piridina	625,3 mL	R\$ 1.342	2.500 mL	R\$ 335,67
metanol	2.709,4 mL	R\$ 1.117	4.000 mL	R\$ 756,59
Complexo Fmoc-Gly-Resina Wang	202 g	R\$ 179,05	1 g	

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da primeira etapa da patente apresentada na Tabela 2 obteve-se o Complexo Fmoc-Gly- Resina Wang com 202g de massa e em um custo correspondente à R\$ 179,05/g do complexo formado.

Tabela 3. Etapa 2 da patente EP3398960B1, obtenção do complexo Semaglutida-Resina Wang.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Complexo Fmoc-Gly-Wang Resina	202,0 g	R\$ 179	1 g	R\$ 36.167,23	
DMF	146.806,8 mL	R\$ 614	1.000 mL	R\$ 90.139,39	
DMSO	5.956,8 mL	R\$ 5.316	2.500 mL	R\$ 12.666,47	
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	389,3 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 5.624,06	
HBTU	5.499,0 g	R\$ 2.822	2.500 g	R\$ 6.207,25	
HOBT monohidratado	2.220,2 g	R\$ 5.316	2.500 g	R\$ 4.721,12	
DIPEA	505,1 mL	R\$ 614	1.000 mL	R\$ 310,14	
DCM	61.855,7 mL	R\$ 854	2.500 mL	R\$ 21.129,90	
Fmoc-Gly-OH	267,6 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 3.865,98	
Fmoc-Val-OH	203,6 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 2.942,10	
Fmoc-Leu-OH	212,0 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 3.063,64	
Fmoc-Trp(Boc)-OH	158,0 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 2.282,41	
Fmoc-Ala-OH	280,2 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 4.048,29	
Fmoc-Ile-OH	106,0 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 1.531,82	
Fmoc-Phe-OH	232,5 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 3.358,55	
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	382,9 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 5.532,47	
Fmoc-Lys(AEEAc-AEEAc-y-Glu17-	359,0 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 5.186,11	
Carboxyheptadecanoyl)-OH					
Fmoc-Gln(Trt)-OH	183,2 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 2.647,02	
Fmoc-Tyr(tBu)-OH	137,9 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 1.991,79	
Fmoc-Ser(tBu)-OH	345,1 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 4.985,95	
Fmoc-Asp(OtBu)-OH	123,4 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 1.783,39	

Fmoc-Thr(tBu)-OH	238,5 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 3.445,50
Fmoc-Aib-OH	97,6 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 1.410,24
Boc-His(Trt)-OH	149,3 g	R\$ 33.225	100 g	R\$ 49.596,29
Teste de Ninidrina	90,0 qtd	R\$ 11	1 qtd	R\$ 990,00
Semaglutida-Resina Wang	400 g	R\$ 689,07	1 g	

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da segunda etapa da patente apresentada na Tabela 3 obteve-se o Complexo Semaglutida-Resina Wang com 400g de massa e em um custo correspondente à R\$ 689,07/g do complexo formado.

Tabela 4. Etapa 3 da patente EP3398960B1, obtenção da Semaglutida com pureza de 66.8%.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Semaglutida-Resina Wang	400,0 g	R\$ 689	1 g	R\$ 275.627,11	
TFA	7.200,0 mL	R\$ 9.612	2.000 mL	R\$ 34.603,20	
Tioanisol	200,0 mL	R\$ 1.278	475 mL	R\$ 538,11	
Anisol	120,0 mL	R\$ 1.282	2.000 mL	R\$ 76,92	
EDT	80,0 mL	R\$ 2.818	500 mL	R\$ 450,88	
Éter dietílico anidro	4.000,0 mL	R\$ 987	1.000 mL	R\$ 3.948,00	
Semaglutida com pureza de 66.8%	182 g	R\$ 1.732,11	1 g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da terceira etapa da patente apresentada na Tabela 4 obteve-se a semaglutida com pureza de 66.8% com 182g de massa e em um custo correspondente à R\$ 1.732,11/g da molécula impura.

Tabela 5. Etapa 4 da patente EP3398960B1, obtenção da Semaglutida com pureza de 98.98%.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Semaglutida	42,60 g	R\$ 1.732	1 g	R\$ 73.787,93	
Acetonitrila	375 mL	R\$ 6.427	10000 mL	R\$ 241,01	
Água	1125 mL	R\$ 3	1000000 mL	R\$ 0,00	
Semaglutida com pureza de 98.98%	10,86 g	R\$ 6.816,66	1 g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da quarta etapa da patente apresentada na Tabela 5 obteve-se a semaglutida com pureza de 98.98% com 10,86g de massa e em um custo correspondente à R\$ 6.816,66/g da molécula com comparação à molécula disponível para venda temos uma margem bruta de R\$ 193.000 sendo essa diferença devido a custos de produção como pessoas, utilidades, manutenção e compra de equipamento necessários, além de possíveis problemas decorrentes de *scale-up* da produção como problemas reacionais.

Em resumo, os dados de todas as etapas da síntese são apresentados na Tabela 6 identificando a última etapa como a mais custosa do processo condizente como a etapa de purificação.

Tabela 6. Compilado das etapas de síntese da patente EP3398960B1.

Etapa	Material	Quantidade obtida	Unidade obtida	Custo (R\$/g)
1	Fmoc-Gly-Resina Wang	202,0 g	R\$ 179	
2	Resina peptídica	400,0 g	R\$ 689	
3	Semaglutida com pureza de 66.8%	182,0 g	R\$ 1.732	
4	Semaglutida com pureza de 98.98%	10,9 g	R\$ 6.817	

Fonte: Compilado do autor.

3.3 Patente WO2020074583

A patente WO202007458, da empresa Fresenius Kabi Ipsum S.R.L., submetida em 09/10/2019 no WIPO, descreve um método de produção da semaglutida baseado na utilização da Resina Gly-o-MBH e da resina de CTC para a construção da molécula por meio do acoplamento de Fmoc-aminoácidos.

Como método de controle reacional, foi utilizado o teste de ninidrina, que se baseia na mudança de coloração: quando toda a resina reagiu completamente, o teste é negativo (solução transparente); caso ainda haja resina não reagida, ocorre o desenvolvimento de uma coloração roxa, indicando um teste positivo.

Para avaliação do processo, a patente segmenta a síntese em seis etapas principais, obtenção do complexo H-Gln(trt)-Ala-Ala-Lys[(tBuOOC-(CH₂)₁₆-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-TRP(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina MBH, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH, obtenção do complexo Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-

Glu(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH₂)₁₆-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-O-Resina MBH, obtenção da molécula intermediária Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH, obtenção do complexo Semaglutida- Resina MBH e obtenção da Semaglutida com pureza de 99,1%.

Destaca-se que os custos dos compostos intermediários foram utilizados como parâmetro para a análise das etapas subsequentes do processo.

Tabela 7. Etapa 1 da patente WO2020074583, obtenção do complexo H-Gln(trt)-Ala-Ala-Lys[(tBuOOC-(CH₂)₁₆-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-TRP(NinBOC)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-O-Resina MBH

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Gly-o-MBH resin	0,5 g	R\$	24	1 g	R\$ 11,90
DMF	494,8 mL	R\$	614	1.000 mL	R\$ 303,78
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	0,4 g	R\$	48.781	2.000 g	R\$ 9,49
DIC	0,1 g	R\$	614	1.000 g	R\$ 0,05
OxymaPure	0,1 g	R\$	850	100 g	R\$ 0,72
Anididro acético	0,9 mL	R\$	608	926 mL	R\$ 0,61
Piperidina	20,0 mL	R\$	2.000	1.000 mL	R\$ 40,00
Fmoc-Gly-OH	0,2 g	R\$	13.986	5.000 g	R\$ 0,50
Fmoc-Val-OH	0,2 g	R\$	15.789	500 g	R\$ 6,44
Fmoc-Leu-OH	0,2 g	R\$	13.991	5.000 g	R\$ 0,59
Fmoc-Trp-OH	0,3 g	R\$	52.971	2.000 g	R\$ 6,75
Fmoc-Ala-OH	0,4 g	R\$	7.482	500 g	R\$ 5,60
Fmoc-Ile-OH	0,2 g	R\$	6.658	2.000 g	R\$ 0,71
Fmoc-Phe-OH	0,2 g	R\$	13.930	500 g	R\$ 6,46
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	0,3 g	R\$	22.674	2.000 g	R\$ 2,89
fmoc-Lys[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-OH	0,5 g	R\$	10.564	5 g	R\$ 1.136,63
Fmoc-Gln(Trt)-OH	0,4 g	R\$	6.356	500 g	R\$ 4,65
DCM	15,0 mL	R\$	854	2.500 mL	R\$ 5,12

Teste de Ninidrina	45,0	qtd	R\$	11		1	qtd	R\$	495,00
Gln(trt)-Ala-Ala-Lys[(tBuOOC-(CH2)16-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-TRP(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina de MBH	0,805	g	R\$	2.531,55		1	g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da primeira etapa da patente apresentada na Tabela 7 obteve-se o Complexo Fmoc-Gly- Resina Wang com 0,805g de massa e em um custo correspondente à R\$ 2.531,55/g do complexo formado.

Tabela 8. Etapa 2 da patente WO2020074583, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade	Custo	Preço		
Resina CTC	0,3	g	R\$	20.628	1.000	g	R\$	5,16
DCM	68,1	mL	R\$	854	2.500	g	R\$	23,26
Fmoc-Gly-OH	0,1	g	R\$	13.986	5.000	g	R\$	0,27
DIEA	0,2	g	R\$	2.822	1.000	g	R\$	0,44
DIPEA	5,3	mL	R\$	2.822	1.000	g	R\$	14,82
Metanol	0,8	mL	R\$	1.117	4.000	g	R\$	0,21
Anidrido Acético	1,9	mL	R\$	608	926	g	R\$	1,23
Piperidina	5,6	mL	R\$	2.000	1.000	g	R\$	11,20
DMF	78,4	mL	R\$	614	1.000	g	R\$	48,14
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	0,3	g	R\$	22.674	2.000	g	R\$	3,91
DIC	0,9	g	R\$	614	1.000	g	R\$	0,56
OxymaPure	1,0	g	R\$	850	100	g	R\$	8,72
Fmoc-Leu-OH	0,3	g	R\$	13.991	5.000	g	R\$	0,80
Fmoc-Tyr(tBu)-OH	0,4	g	R\$	55.096	5.000	g	R\$	4,10
Fmoc-Ser(tBu)-OH	0,6	g	R\$	44.298	5.000	g	R\$	5,51
Fmoc-Val-OH	0,3	g	R\$	15.789	500	g	R\$	8,68
Fmoc-Asp(OtBu)-OH	0,3	g	R\$	47.562	500	g	R\$	31,68

TFA	0,0 mL	R\$	9.612	2.000 g	R\$	0,19
Piridina	0,8 mL	R\$	1.342	2.500 g	R\$	0,43
Metanol	13,2 mL	R\$	1.117	4.000 g	R\$	3,69
Água	15,0 mL	R\$	3	1.000.000 g	R\$	0,00
Teste de Ninidrina	24,0 qtd	R\$	11	1 g	R\$	264,00
Fmoc-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH	0,33 g	R\$	1.324,18	1 g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da segunda etapa da patente apresentada na Tabela 8 obteve-se a molécula Fmoc-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH com 0,33g de massa e em um custo correspondente à R\$ 1.324,18/g dessa molécula intermediária.

Tabela 9. Etapa 3 da patente WO2020074583, obtenção do complexo Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Glu(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH₂)₁₆-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina MBH.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Gln(trt)-Ala-Ala-Lyz[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA] - Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-TRP(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina de MBH	0,8 g	R\$	2.532	1 g R\$	2.037,90
DMF	46,4 mL	R\$	614	1.000 g R\$	28,50
DCM	4,0 mL	R\$	854	2.500 g R\$	1,35
TX-100	0,1 mL	R\$	1.177	1.000 g R\$	0,09
Fmoc-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH	0,8 g	R\$	1.324	1 g R\$	1.013,00
DIC	0,0 g	R\$	614	1.000 g R\$	0,01
OxymaPure	0,1 g	R\$	850	100 g R\$	0,75
Anidrido Acético	0,1 mL	R\$	608	926 g R\$	0,06
Piperidina	0,8 mL	R\$	2.000	1.000 g R\$	1,60
Teste de Ninidrina	6,0 qtd	R\$	11	1 g R\$	66,00

Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Glu(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA] -Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-O-Resina MBH	1,128 g	R\$ 2.791,89	1 g
--	---------	--------------	-----

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da terceira etapa da patente apresentada na Tabela 9 obteve-se o complexo Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Glu(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH₂)₁₆-CO-yGlu(OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-O-Resina MBH com 1,128g de massa e em um custo correspondente à R\$ 2.791,89/g desse complexo.

Tabela 10. Etapa 4 da patente WO2020074583, obtenção da molécula intermediária Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade	Custo	Preço
Resina CTC	1,0	g	R\$ 20.628	1.000	g	R\$ 20,63
DCM	171,8	mL	R\$ 854	2.500	g	R\$ 58,69
Fmoc-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH	0,7	g	R\$ 428	1	g	R\$ 287,19
DIEA	3,3	g	R\$ 2.822	1.000	g	R\$ 9,40
MeOH	5,0	mL	R\$ 2.822	1.000	g	R\$ 14,11
Anidrido Acético	0,5	mL	R\$ 608	926	g	R\$ 0,30
DMF	388,7	mL	R\$ 614	1.000	g	R\$ 238,66
Piperidina	24,0	mL	R\$ 2.000	1.000	g	R\$ 48,00
Fmoc-Phe-OH	1,0	g	R\$ 13.930	500	g	R\$ 28,06
DIC	2,0	g	R\$ 614	1.000	g	R\$ 1,21
OxymaPure	1,8	g	R\$ 850	100	g	R\$ 15,68
Fmoc-Thr(tBu)-OH	1,1	g	R\$ 22.674	500	g	R\$ 48,52
Fmoc-Gly-OH	0,8	g	R\$ 13.986	5.000	g	R\$ 2,16
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	1,1	g	R\$ 22.674	2.000	g	R\$ 12,54
Fmoc-Aib-OH	0,8	g	R\$ 23.838	500	g	R\$ 40,29
Boc-His(Trt)-OH	1,3	g	R\$ 33.225	1	g	R\$ 42.993,15

Oxyma-B	0,5	g	R\$	9.688	1.000	g	R\$ 4,66
TFA	0,2	mL	R\$	9.612	2.000	g	R\$ 0,87
Piridina	1,2	mL	R\$	1.342	2.500	g	R\$ 0,64
Metanol	10,8	mL	R\$	1.117	4.000	g	R\$ 3,02
Água	15,0	mL	R\$	3	1.000.000	g	R\$ 0,00
Teste de Ninidrina	21,0	qtd	R\$	11	1	g	R\$ 231,00
Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(ΨMe,Mepro)-OH	0,96	g	R\$	45.894,54	1	g	

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da quarta etapa da patente apresentada na Tabela 10 obteve-se a molécula Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(ΨMe,Mepro)-OH com 0,96g de massa e em um custo correspondente à R\$ 45.894,54/g dessa molécula intermediária.

Tabela 11. Etapa 5 da patente WO2020074583, obtenção do complexo Semaglutida- Resina MBH.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
H-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Gln(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH2)16-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-O-MBH resin	1,1	g	R\$ 2.792	1 g	R\$ 3.149,25
DMF	19,4	mL	R\$ 614	1.000 g	R\$ 11,94
DCM	14,4	mL	R\$ 854	2.500 g	R\$ 4,93
TX-100	0,1	mL	R\$ 1.177	1.000 g	R\$ 0,11
Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(ΨMe,Mepro)-OH	0,8	mg	R\$ 45.895	1 g	R\$ 35.797,74
DIC	0,0	g	R\$ 614	1.000 g	R\$ 0,01
OxymaPure	0,1	g	R\$ 850	100 g	R\$ 0,75
Anidrido Acético	0,002	mL	R\$ 608	926 g	R\$ 0,01
Teste de Ninidrina	3,0	qtd	R\$ 11	1 g	R\$ 33,00

Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Gln(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH₂)₁₆-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina de MBH

1,717 g R\$ 22.712,71 1 g

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da quinta etapa da patente apresentada na Tabela 11 obteve-se o complexo Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Gln(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH₂)₁₆-CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina MBH com 1,717g de massa e em um custo correspondente à R\$ 22.712,71/g desse complexo.

Tabela 12. Etapa 6 da patente WO2020074583, obtenção da Semaglutida com pureza de 99,1%

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Gln(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-MBH resin	1,7 g		R\$ 22.713	1 g	R\$ 38.997,73
TFA	5,4 mL		R\$ 9.612	2.000 g	R\$ 25,95
Água	0,3 mL		R\$ 3	1.000.000 g	R\$ 0,00
Fenoa	0,3 mL		R\$ 5.001	23.364 g	R\$ 0,05
TIS	0,1 mL		R\$ 2.443	323 g	R\$ 0,76
DIPE	25,0 mL		R\$ 1.475	2.500 g	R\$ 14,75
Semaglutida pureza 99,1%	0,196 g		R\$ 199.179,80	1 g	

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da sexta etapa da patente apresentada na Tabela 12 obteve-se a semaglutida com pureza de 99,1% com 0,196g de massa e em um custo correspondente à R\$

199.179,80/g da molécula de semaglutida e em comparação à molécula disponível para venda temos uma margem bruta de R\$ 671,00 sendo esse valor bastante próximo à molécula comercializada.

Em resumo, temos os dados de todas as etapas da síntese apresentados na Tabela 13 identificando a última como a mais custosa do processo condizente como a etapa de purificação.

Tabela 13. Compilado das etapas de síntese da patente WO2020074583.

Etapa	Material	Quantidade obtida	Unidade obtida	Custo (R\$/g)
1	Gln(trt)-Ala-Ala-Lys[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina MBH	0,8 g	R\$	2.532
2	Fmoc-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gly(OtBu)-Gly-OH	0,3 g	R\$	1.324
3	H-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Glu(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina MBH	1,1 g	R\$	2.792
4	Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH	1,0 g	R\$	45.895
5	Boc-His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Gl(OtBu)-Gly-Gln(trt)-Ala-Ala-Lis[(tBuOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-yGlu-OtBu)-AEEA-AEEA]-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(NinBOC)-Leu-Val-Arg(PbF)-Gly-O-Resina MBH	1,7 g	R\$	22.713
6	Semaglutida com pureza 99,1%	0,2 g	R\$	199.180

Fonte: Compilado do autor.

3.4 Patente WO2023105497

A patente WO2023105497, da empresa Anthem Biosciences PVT. LTD., submetida em 12/12/2022 no WIPO, descreve um método de produção da semaglutida baseado na utilização

da Resina de Wang e da resina de CTC para a construção da molécula por meio do acoplamento de Fmoc-aminas.

Como método de controle reacional, foi utilizado o teste azul de bromofenol, que se baseia na mudança de coloração: quando toda a resina reagiu completamente, o teste é negativo (solução amarelo-verde); caso ainda haja resina não reagida, ocorre o desenvolvimento de uma coloração azul, indicando um teste positivo.

Para avaliação do processo, a patente segmenta a síntese em sete etapas principais, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-OH, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Aib-Glu(OtBu)-Gly-OH, obtenção do complexo Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina de Wang, obtenção do complexo Semaglutida-Resina de Wang, obtenção da Semaglutida com pureza de 61,2% e obtenção da Semaglutida com pureza de 99,63%.

Destaca-se que os custos dos compostos intermediários foram utilizados como parâmetro para a análise das etapas subsequentes do processo.

Tabela 14. Etapa 1 da patente WO2023105497, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-OH.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Resina 2-CTC	250,0 g	R\$	20.628	1.000 g R\$	5.157,00
DCM	131.112,7 mL	R\$	854	2.500 mL R\$	44.788,08
Fmoc-Gly-OH	561,2 g	R\$	13.986	5.000 g R\$	1.569,65
DIPEA	760,0 mL	R\$	2.822	1.000 mL R\$	2.144,78
Metanol	205,0 mL	R\$	91	1.000 mL R\$	18,66
DMF	264.470,4 mL	R\$	614	1.000 mL R\$	162.384,82
Piperidina	10.340,4 mL	R\$	2.000	1.000 mL R\$	20.680,74
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	764,7 g	R\$	48.781	2.000 g R\$	18.650,20
HOBt monohidratada	1.043,1 g	R\$	3.612	250 g R\$	15.070,71
DIC	1.064,4 mL	R\$	7.466	500 mL R\$	15.893,62
Fmoc-Val-OH	384,4 g	R\$	15.789	5.000 g R\$	1.213,70

Fmoc-Leu-OH	400,2 g	R\$	13.991	5.000 g	R\$	1.119,90
Fmoc-Trp(Boc)-OH	596,4 g	R\$	52.971	2.000 g	R\$	15.795,16
Fmoc-Ala-OH	352,5 g	R\$	7.482	2.000 g	R\$	1.318,70
Fmoc-Ile-OH	400,3 g	R\$	6.658	2.000 g	R\$	1.332,70
TFA	100,0 mL	R\$	9.612	2.000 mL	R\$	480,60
Piridina	100,0 mL	R\$	1.342	2.500 mL	R\$	53,68
Etanol	3.333,3 mL	R\$	9.176	16.000 mL	R\$	1.911,65
Água	19.999,8 mL	R\$	3	1.000.000 mL	R\$	0,06
n-heptano	3.333,3 mL	R\$	8.193	20.000 mL	R\$	1.365,49
Teste azul de bromofenol	21,0 qtd	R\$	240	1 qtd	R\$	5.029,50
Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-OH	471,91 g	R\$	669,58	1 g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da primeira etapa da patente apresentada na Tabela 14 obteve-se foi obtido a molécula Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-OH com 471,91g de massa e em um custo correspondente à R\$ 669,58/g dessa molécula intermediária

Tabela 15. Etapa 2 da patente WO2023105497, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Resina 2-CTC	50,0 g	R\$	20.628	1.000 g	R\$ 1.031,40
DCM	29.475,9 mL	R\$	854	2.500 mL	R\$ 10.068,97
Fmoc-Gly-OH	126,4 g	R\$	13.986	5.000 g	R\$ 353,43
DIPEA	198,8 mL	R\$	2.822	1.000 mL	R\$ 560,90
MeOH	108,0 mL	R\$	91	1.000 mL	R\$ 9,83
DMF	53.110,4 mL	R\$	614	1.000 mL	R\$ 32.609,79
Piperidina	2.126,5 mL	R\$	2.000	1.000 mL	R\$ 4.253,00
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	112,9 g	R\$	22.674	2.000 g	R\$ 1.279,95
HOBt monohidratada	195,7 g	R\$	3.612	250 g	R\$ 2.827,47
DIC	201,1 mL	R\$	7.466	500 mL	R\$ 3.002,83
Fmoc-Leu-OH	90,0 g	R\$	13.991	5.000 g	R\$ 251,84
Fmoc-Tyr(tBu)-OH	117,1 g	R\$	55.096	5.000 g	R\$ 1.290,35
Fmoc-Ser(tBu)-OH	195,5 g	R\$	44.298	5.000 g	R\$ 1.732,23

Teste azul de bromofenol	18,0 qtd	R\$ 240	1 qtd R\$ 4.311,00
TFA	24,4 mL	R\$ 9.612	2.000 mL R\$ 117,27
Piridina	24,4 mL	R\$ 1.342	2.500 mL R\$ 13,10
Etanol	814,7 mL	R\$ 9.176	16.000 mL R\$ 467,23
Água	4.888,2 mL	R\$ 3	1.000.000 mL R\$ 0,01
n-heptano	814,7 mL	R\$ 8.193	20.000 mL R\$ 333,74
Fmoc-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH	74,9 g	R\$ 861,34	1 g

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da segunda etapa da patente apresentada na Tabela 15 obteve-se a molécula Fmoc-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH com 74,9g de massa e em um custo correspondente à R\$ 861,34/g dessa molécula intermediária.

Tabela 16. Etapa 3 da patente WO2023105497, obtenção da molécula intermediária Fmoc-Aib-Glu(OtBu)-Gly-OH.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Resina 2-CTC	250,0 g	R\$ 20.628	5.000 g R\$ 1.031,40		
DCM	110.677,6 mL	R\$ 854	2.500 mL R\$ 7.807,47		
Fmoc-Gly-OH	670,0 g	R\$ 13.986	1.000 g R\$ 9.370,62		
DIPEA	1.069,3 mL	R\$ 2.822	2.500 mL R\$ 1.207,03		
MeOH	572,7 mL	R\$ 91	2.500 mL R\$ 20,85		
DMF	109.669,5 mL	R\$ 614	1.000 mL R\$ 67.337,07		
piperidine	4.128,7 mL	R\$ 2.000	1.000 mL R\$ 8.257,40		
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	574,4 g	R\$ 22.674	500 g R\$ 26.048,80		
HOBt monohidratada	413,9 g	R\$ 3.612	250 g R\$ 5.980,03		
DIC	422,7 mL	R\$ 7.466	1.000 mL R\$ 3.156,18		
Fmoc-Aib-OH	439,4 g	R\$ 23.838	500 g R\$ 20.949,79		
Teste azul de bromofenol	12,0 qtd	R\$ 240	1 qtd R\$ 2.874,00		
Metanol	2.790,0 mL	R\$ 1.117	4.000 mL R\$ 779,11		
MTBE	10.462,4 mL	R\$ 2.893	6.000 mL R\$ 5.044,62		
TFE	2.790,0 mL	R\$ 1.257	362 mL R\$ 9.679,91		
n-heptano	3.487,5 mL	R\$ 8.193	20.000 mL R\$ 1.428,65		
Fmoc-Aib-Glu(OtBu)-Gly-OH	229,89 g	R\$ 874,21	1 g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da terceira etapa da patente apresentada na Tabela 16 obteve-se a molécula Fmoc-Aib-Glu(OtBu)-Gly-OH com 229,89g de massa e em um custo correspondente à R\$ 874,21/g dessa molécula intermediária.

Tabela 17. Etapa 4 da patente WO2023105497, obtenção do complexo Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina de Wang.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Resina Fmoc-Gly-Wang	5,0 g	R\$ 3.308	25 g	R\$ 661,60	
DMF	676,8 mL	R\$ 614	1.000 mL	R\$ 415,56	
Piperidina	24,9 mL	R\$ 2.000	1.000 mL	R\$ 49,80	
DCM	267,0 mL	R\$ 854	2.000 mL	R\$ 114,01	
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	2,9 g	R\$ 48.781	500 g	R\$ 283,91	
HOBt monohidratado	1,4 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 19,94	
DIC	0,7 mL	R\$ 7.466	1.000 mL	R\$ 5,23	
Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-OH	6,3 g	R\$ 670	1 g	R\$ 4.184,88	
HBTU	1,7 g	R\$ 2.588	25 g	R\$ 175,98	
DIPEA	0,8 mL	R\$ 2.822	2.500 mL	R\$ 0,88	
DMSO	10,0 mL	R\$ 5.316	2.500 mL	R\$ 21,26	
Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina de Wang	10,1 g	R\$ 587,43	1 g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da quarta etapa da patente apresentada na Tabela 17 obteve-se o complexo Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina de Wang com 10,1g de massa e em um custo correspondente à R\$ 587,43/g desse complexo.

Tabela 18. Etapa 5 da patente WO2023105497, obtenção do complexo Semaglutida-Resina de Wang.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Fmoc-Phe-OH	3,5 g	R\$ 13.930	500 g	R\$ 96,95	
HOBt monohidratado	10,1 g	R\$ 3.612	250 g	R\$ 146,21	
DIC	7,7 mL	R\$ 7.466	1.000 mL	R\$ 57,49	
DMF	2.556,1 mL	R\$ 614	1.000 mL	R\$ 1.569,45	
DCM	973,3 mL	R\$ 854	2.500 mL	R\$ 332,48	
Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina Wang	3,3 g	R\$ 586	1 g	R\$ 1.933,36	
Piperidina	94,0 mL	R\$ 2.000	1.000 mL	R\$ 188,04	

Fmoc-Glu(OtBu)-OH	1,9 g	R\$ 22.674	500 g	R\$ 86,61
Fmoc-Lys(AEEAc-AEEAc-y-Glu17-Carboxyheptadecanoyl)-OH	3,6 g	R\$ 10.619	5 g	R\$ 7.603,20
HBTU	6,2 g	R\$ 2.588	25 g	R\$ 644,93
DIPEA	2,9 mL	R\$ 2.822	2.000 mL	R\$ 4,04
DMSO	19,9 mL	R\$ 5.316	2.500 mL	R\$ 42,32
Fmoc-Ala-OH	2,8 g	R\$ 7.482	500 g	R\$ 41,90
Fmoc-Gln(Trt)-OH	2,8 g	R\$ 6.356	500 g	R\$ 35,21
Fmoc-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH	5,0 g	R\$ 861	1 g	R\$ 4.263,63
Fmoc-Val-OH	1,5 g	R\$ 15.789	500 g	R\$ 48,00
Fmoc-Asp(OtBu)-OH	1,9 g	R\$ 47.562	500 g	R\$ 175,98
Fmoc-Ser(tBu)-OH	1,7 g	R\$ 44.298	500 g	R\$ 152,39
Fmoc-Thr(tBu)-OH	3,6 g	R\$ 22.674	500 g	R\$ 161,44
Fmoc-Aib-Glu(OtBu)-Gly-OH	2,6 g	R\$ 876	1 g	R\$ 2.234,62
Boc-His(Boc)-OH	2,2 g	R\$ 1.416	100 g	R\$ 31,58
HOBT monohidratado	45,0 qtd	R\$ 240	1 qtd	R\$ 10.777,50
Metanol	28,5 mL	R\$ 1.117	4.000 mL	R\$ 7,96
MTBE	35,6 mL	R\$ 2.893	6.000 mL	R\$ 17,17
Boc-His(Boc)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Tghr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-Gln(Trt)-Ala-Ala-Lyz(AEEAc-AEEAc-y-Glu17-Carboxyheptadecanoyl)-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina de Wang	12 g	R\$ 2.554,37	1 g	

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da quinta etapa da patente apresentada na Tabela 18 obteve-se o complexo semaglutida-Resina de Wang com 12g de massa e em um custo correspondente à R\$ 2.554,37/g desse complexo.

Tabela 19. Etapa 6 da patente WO2023105497, obtenção da Semaglutida com pureza de 61,2%.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
TFA	158,4 mL	R\$ 9.612	2.000 mL	R\$ 761,27	
Fenol	9,6 mL	R\$ 2.472	9.346 mL	R\$ 2,54	
DODT	9,6 mL	R\$ 987	500 mL	R\$ 18,95	
Tioanisol	4,8 mL	R\$ 1.278	476 mL	R\$ 12,88	
Água	105,6 mL	R\$ 3	1.000.000 mL	R\$ 0,00	
Boc-His(Boc)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Tghr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-Gln(Trt)-Ala-Ala-Lyz(AEEAc-AEEAc-y-Glu17-Carboxyheptadecanoyl)-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina de Wang	12,0 g	R\$ 2.555	1 g	R\$30.655,74	
MTBE	288,0 mL	R\$ 2.893	6.000 mL	R\$ 138,86	
Semaglutida com pureza de 61,2%	5,82 g	R\$ 5.427,88	1 g		

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da sexta etapa da patente apresentada na Tabela 19 obteve-se o complexo semaglutida com pureza de 61,2% com 5,82g de massa e em um custo correspondente à R\$ 5.427,88/g desse complexo.

Tabela 20. Etapa 7 da patente WO2023105497, obtenção da Semaglutida com pureza de 99,63%.

Material	Quantidade necessária	Unidade necessária	Custo	Unidade Custo	Preço
Boc-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lyz(AEEAc-AEEAc-y-Glu17-Carboxyheptadecanoyl)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH	5,8 g	R\$ 5.428	1 g	R\$31.590,25	
HP20	100,0 g	R\$ 1.347	500 g	R\$ 269,40	

Metanol	65,2 mL	R\$ 1.117	4.000 mL R\$ 18,20
Água	2.173,2 mL	R\$ 3	1.000.000 mL R\$ 0,01
Bicarbonato de amônia	18,4 g	R\$ 448	1.000 g R\$ 8,24
Acetonitrila	127,2 mL	R\$ 6.427	10.000 mL R\$ 81,75
Semaglutida pureza 99,63%	0,91 g	R\$ 35.129,50	1 g

Fonte: Compilado do autor.

Como resultado da sétima etapa da patente apresentada na Tabela 20 obteve a semaglutida com pureza de 99,63% com 0,91g de massa e em um custo correspondente à R\$ 35.129,50/g, a qual em comparação à molécula disponível para venda temos uma margem bruta de R\$ 164.000 que representa uma grande distância em valor do comercializado.

Em resumo, temos os dados de todas as etapas da síntese apresentados na Tabela 21 identificando a última como a mais custosa do processo condizente como a etapa de purificação.

Tabela 21. Compilado das etapas de síntese da patente WO2023105497.

Etapa	Material	Quantidade obtida	Unidade obtida	Custo (R\$/g)
1	Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-OH	471,9 g	R\$	670
2	Fmoc-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-OH	74,9 g	R\$	861
3	Fmoc-Aib-Glu(OtBu)-Gly-OH	229,9 g	R\$	874
4	Fmoc-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina Wang	10,1 g	R\$	587
5	Boc-His(Boc)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Tghr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-Gln(Trt)-Ala-Ala-Lyz(AEEAc-AEEAc-y-Glu17-Carboxyheptadecanoyl)-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Resina Wang	12,0 g	R\$	2.554
6	Semaglutida com pureza 61,2%	5,8 g	R\$	5.428
7	Semaglutida com pureza 99,63%	0,9 g	R\$	35.130

Fonte: Compilado do autor.

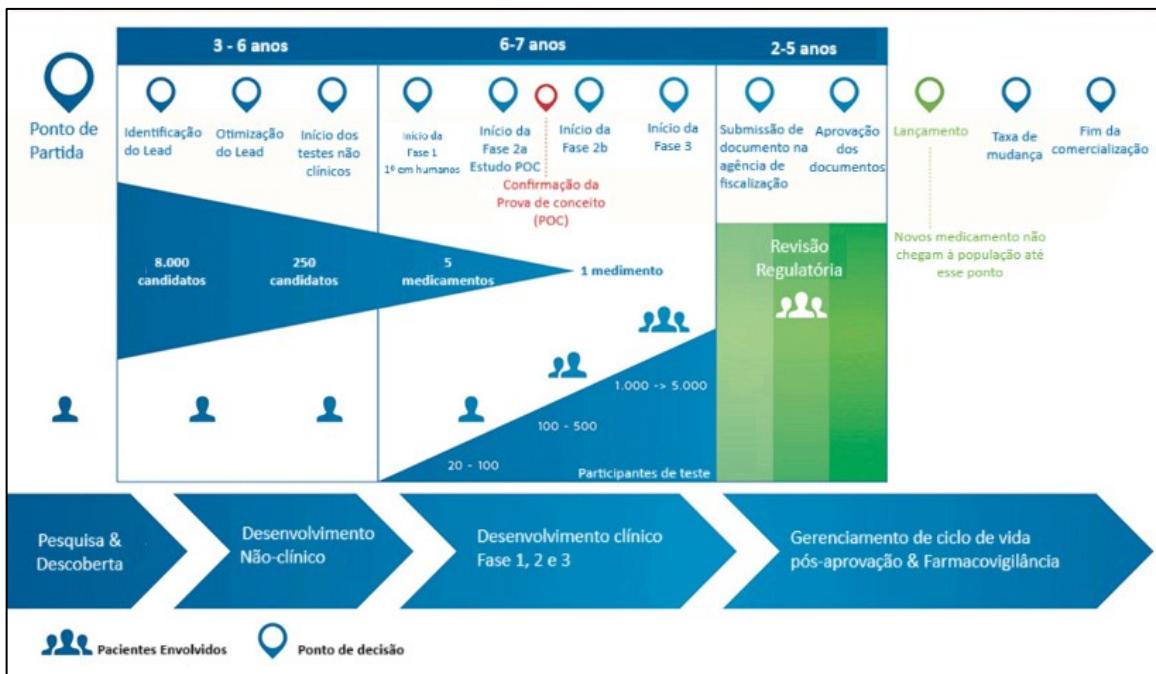
Como conclusão, observa-se que o valor obtido para a produção da semaglutida com a patente WO2023105497 em comparação às outras duas patentes também avaliadas nesse TCC sofre grande interferência de valor conforme a rota sintética adotada, visto que uma escolha entre construir toda a molécula da semaglutida em uma única resina como apresentado na patente EP3398960B1 se demonstrou bastante barata, mas leva a desafios prováveis de dificuldade de purificação e uso excessivo de reagentes. Em oposição a patente WO2020074583 apresenta uma rota sintética próxima à patente avaliada nesse tópico, porém com acoplamentos de maiores fragmentos como resultado tem um custo mais elevado para produção.

3.5 Aspectos Regulatórios

A semaglutida, sendo um medicamento de grande importância terapêutica, deve cumprir rigorosos requisitos regulatórios antes de ser comercializada. A conformidade com as normas de entidades regulatórias da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, com a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na União Europeia é obrigatória. Essas instituições avaliam a segurança, eficácia e qualidade do produto por meio de um processo meticoloso que inclui revisões de documentação, inspeções nas instalações de produção e ensaios clínicos. Assim, garantir o cumprimento das diretrizes legais e regulamentares não apenas assegura a viabilidade comercial do medicamento, mas também protege a saúde pública, reduzindo os riscos de eventos adversos e garantindo o uso eficaz e seguro da semaglutida na prática clínica.

Visto que todo o processo de desenvolvimento de um novo medicamento passa por múltiplas etapas, desde descoberta e melhoramento da molécula Lead até as etapas de estudos não clínicos (em animais ou tecidos/células específicas) e clínicos (teste em humanos) e finalizando no processo de submissão dos documentos dos teste e processos de manufatura nas entidades regulatórias dos países para obtenção da comercialização, um processo que pode levar de 7-10 anos no total conforme apresentado na Figura 5.

Figura 5 – Etapas do desenvolvimento de medicamentos.



Fonte: Adapatado de (EUPATI, 2025).

Há de ressaltar que mesmo após a aprovação inicial existe os monitoramentos contínuos, como estudos de farmacovigilância, para garantir que a semaglutida mantenha seu perfil de segurança no mercado. Este processo rigoroso é essencial para assegurar que só medicamentos efetivos e seguros cheguem aos pacientes, contribuindo significativamente para a saúde pública.

3.6 Produção industrial e scale-up

A produção de um fármaco não se restringe ao ambiente laboratorial, pois, à medida que se avança nas etapas de desenvolvimento, há uma demanda crescente por maiores quantidades do produto, seja para testes adicionais ou para comercialização, não obstante esse cenário também se aplica a medicamentos proteicos, como a semaglutida.³¹

Além disso, a produção desse medicamento é especialmente relevante devido ao seu uso no tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade, condições para as quais demonstra alta eficácia.^{21,22} No entanto, a crescente demanda global tem levado à escassez do fármaco em alguns países, mesmo apesar de seu alto custo, e devido a essa questão torna-se ainda mais necessário pesquisas voltadas para a produção dessa proteína e reforçada pela quebra da patente em um futuro próximo.^{1,31,32,33,34}

A fabricação da semaglutida e de outras proteínas, cujo processo de síntese laboratorial é conhecido, foi adaptada para a escala industrial com o objetivo de aumentar a eficiência e

reduzir desperdícios.³⁵ Esse processo envolve o uso de sintetizadores de peptídeos, que operam com base na síntese peptídica em fase sólida. No entanto, essas máquinas apresentam custos elevados, variando entre \$70.000 e \$200.000.^{35,36} Ainda assim, representam um avanço significativo na produção, pois permitem a síntese automatizada de proteínas, desde que a sequência peptídica seja conhecida e os Fmoc-aminoácidos necessários estejam disponíveis com alto grau de pureza.³⁶

Entretanto, assim como na escala laboratorial, a produção industrial enfrenta desafios, sendo um dos principais o uso excessivo de solventes orgânicos. Esse problema, amplamente reconhecido no setor farmacêutico e evidenciado na análise das três patentes selecionadas representa não apenas uma questão ambiental crítica, mas também um fator determinante para os custos de fabricação, devido ao grande desperdício envolvido e faz com esse cenário afastar o processo de síntese proteica dos princípios da indústria verde.^{37,38}

Porém, essa questão tem sido alvo de diversas pesquisas voltadas para a substituição de solventes prejudiciais ao meio ambiente ou para a adoção de métodos mais eficientes, visando tanto a redução dos custos industriais quanto a maior sustentabilidade da cadeia produtiva.^{39,41,42}

Em resumo, nota-se que atualmente as pesquisas estão focadas em técnicas de bioconjugação avançada que permitem a incorporação de semaglutida em plataformas inovadoras de administração, como sistemas de nanopartículas, visando melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade do composto.⁴⁸ Além disso, estão sendo investigadas abordagens de engenharia genética para otimizar cepas de microrganismos utilizadas na síntese, aumentando a eficiência do processo como a biocatálise enzimática que representa uma área promissora, onde enzimas específicas são utilizadas para realizar etapas críticas de reação com maior precisão, reduzindo subprodutos indesejados.⁴⁹

4 Conclusão

A semaglutida é um medicamento inovador desenvolvido pela Novo Nordisk, com eficácia comprovada no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2, duas doenças de grande impacto na sociedade moderna, as quais além de comprometer a qualidade de vida dos pacientes, essas condições representam um alto custo para os sistemas públicos de saúde em diversos países.

Diante desse cenário, este TCC avaliou os custos de fabricação da semaglutida, com foco nas matérias-primas utilizadas na síntese desse princípio ativo, presente nos medicamentos Rybelsus, Ozempic e Wegovy. Assim, com o término da patente em 2026, abre-se uma oportunidade para a produção de medicamentos genéricos, o que pode ampliar o acesso da população a esse tratamento.

A análise das patentes EP3398960B1, WO2020074583 e WO2023105497 evidenciou que modificações nas rotas sintéticas impactam significativamente o custo final da semaglutida, especialmente devido às etapas de caracterização e purificação. No entanto, mesmo diante desses desafios, observou-se que o custo desse princípio ativo peptídico, de alto valor agregado, pode ser consideravelmente reduzido em escala industrial por negociações para a aquisição de insumos em grande volume, a fim de reduzir os preços das matérias-primas, e pela adoção de técnicas para minimizar o consumo de solventes, que representam uma parcela significativa dos custos do processo produtivo.

Como objetivo em futuras pesquisas na produção de semaglutida serão direcionadas a se concentrarem na busca por métodos de síntese mais eficientes e sustentáveis, minimizando custos e impactos ambientais. Investigação aprofundada sobre as tecnologias emergentes, como a biocatálise e processos contínuos, pode oferecer melhorias significativas. Adicionalmente, a avaliação de matérias-primas alternativas e o desenvolvimento de novos reagentes menos dispendiosos podem ser áreas promissoras.

Assim, é importante, também, ampliar estudos sobre a estabilidade do produto final, buscando ampliar o prazo de validade e a eficácia terapêutica, garantindo assim que a semaglutida continue a ser uma opção viável e acessível no tratamento do diabetes e obesidade.

5 Referências

1. Diabetes. World Health Organization, 5 abr. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em 14 set. 2023.
2. ONG, Kanyin Liane *et al.* Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *The Lancet*, [S.L.], v. 402, n. 10397, p. 203-234, jul. 2023. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01301-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01301-6).
3. CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. Type 2 diabetes. *The Lancet*, [S.L.], v. 389, n. 10085, p. 2239-2251, jun. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30058-2).
4. SONE, H.. Diabetes Mellitus. *Encyclopedia Of Cardiovascular Research And Medicine*, [S.L.], p. 9-16, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-809657-4.99593-0>.

5. SUN, Hong *et al.* IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [S.L.], v. 183, p. 109119, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
6. Diabetes around the world in 2021. IDH Diabetes Atlas, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>. Acesso em 14 set. 2023.
7. GADDE, Kishore M.; MARTIN, Corby K.; BERTHOUD, Hans-Rudolf; HEYMSFIELD, Steven B.. Obesity. *Journal Of The American College Of Cardiology*, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 69-84, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>.
8. JIANG, Shu-Zhong; LU, Wen; ZONG, Xue-Feng; RUAN, Hong-Yun; LIU, Yi. Obesity and hypertension. *Experimental And Therapeutic Medicine*, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 2395-2399, 6 set. 2016. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3667>.
9. BLÜHER, Matthias. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 288-298, 27 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
10. One Billion People Globally Estimated to be Living with Obesity by 2030. *World Obesity Atlas*, 2022. Disponível em: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>. Acesso em 14 set. 2023.
11. Obesity. World Health Organization, 5 apr. 2023. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1. Acesso em 14 set. 2023.
12. Laurence, Emily. Obesity Statistics. *Forbes*, 13 jun. 2023. Disponível em: <https://www.forbes.com/health/body/obesity-statistics/>. Acesso em 14 set. 2023.
13. NOUR, T. Y.; ALTINTAŞ, K. H. Effect of the COVID-19 pandemic on obesity and its risk factors: a systematic review. *BMC public health*, v. 23, n. 1, 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-023-15833-2>.
14. YU, Ge; LIU, Huiling; CHEN, Wei. Derivado de semaglutida, e método de preparação para o mesmo e aplicação do mesmo. Depositante: Ningbo Kunpeng Biotech Co., LTD. BR112022025335A2. Depósito: 11 jun. 2021. Concessão: 7 mar. 2023.
15. NIMAN, Stephanie; HARDY, Jennifer; GOLDFADEN, Rebecca F.; REID, Jessica; SHEIKH-ALI, Mae; SUTTON, David; CHOKSI, Rushab. A Review on the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide. *Drugs In R&D*, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 133-148, 26 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-021-00341-8>.
16. CHRISTOU, Georgios A.; KATSIKI, Niki; BLUNDELL, John; FRUHBECK, Gema; KIORTSIS, Dimitrios N.. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obesity Reviews*, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 805-815, 15 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12839>.
17. BERGMANN, Natasha Chidekel; DAVIES, Melanie J.; LINGVAY, Ildiko; KNOP, Filip K.. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: a review. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 18-35, 18 out. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14863>.

18. DHILLON, Sohita. Semaglutide: first global approval. *Drugs*, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 275-284, 23 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-0871-0>.
19. GOLDENBERG, Ronald M.; STEEN, Oren. Semaglutide: review and place in therapy for adults with type 2 diabetes. *Canadian Journal Of Diabetes*, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 136-145, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.05.008>.
20. COZIN ARAGUÃO, Gabriela. A modulação crônica do receptor de GLP-1 altera os níveis pressóricos, a estrutura e a função renal de ratos espontaneamente hipertensos. Orientador: Profa. Dra. Adrianna Castello Costa Girardi. 2016. 112 p. Dissertação de doutorado (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
21. BOYLE, James G.; LIVINGSTONE, Rachel; PETRIE, John R.. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clinical Science*, [S.L.], v. 132, n. 15, p. 1699-1709, 16 ago. 2018. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/cs20171299>.
22. GARVEY, W. Timothy; BATTERHAM, Rachel L.; BHATTA, Meena; BUSCEMI, Silvio; CHRISTENSEN, Louise N.; FRIAS, Juan P.; JÓDAR, Esteban; KANDLER, Kristian; RIGAS, Georgia; WADDEN, Thomas A.. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the step 5 trial. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 28, n. 10, p. 2083-2091, out. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>.
23. Novo Nordisk announces FDA approval of label update for Rybelsus® (semaglutide) allowing use as a first-line option for adults with type 2 diabetes. Novo Nordisk, 12 jan. 2023. Disponível em: <https://www.novonordisk-us.com/media/news-archive/news-details.html?id=154651>. Acesso em 14 set. 2023.
24. Ziady, Hanna. Ozempic tira LVMH do primeiro lugar entre as empresas mais valiosas da Europa. CNN Brasil, 5 set. 2023. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/economia/ozempic-tira-lvmh-do-primeiro-lugar-entre-as-empresas-mais-valiosas-da-europa/>. Acesso em 14 set. 2023.
25. Fabricante da Ozempic supera LVMH e se torna empresa mais valiosa da Europa. Exame invest, 1 set. 2023. Disponível em: <https://exame.com/invest/mercados/fabricante-da-ozempic-supera-lvmh-e-se-torna-empresa-mais-valiosa-da-europa/>. Acesso em 14 set. 2023.
26. Olivon, Beatriz. TRF-1 VEDA EXTENSÃO DAS PATENTES DOS MEDICAMENTOS OZEMPIC E RYBELSUS. Valor econômico, 13 apr. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em 14 set. 2023.
27. Ozempic: o futuro do remédio que revolucionou tratamento da obesidade. Metrópoles, 17 set. 2023. Disponível em: <https://www.metropoles.com/saude/ozempic-futuro-remedio-tratar-obesidade>. Acesso em 14 set. 2023.
28. MOON, Stuart P.; PRATT, Matthew R.. Synthesis of O-GlcNAcylated small heat shock proteins. *Methods In Enzymology*, [S.L.], p. 63-82, 2022. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.mie.2022.07.004>

29. Overview of solid phase peptide synthesis. (2019, October 14). AAPTEC, 2019. Disponível em: <https://www.peptide.com/resources/solid-phase-peptide-synthesis/overview-of-solid-phase-peptide-synthesis-spps/>. Acesso em 22 fev. 2025.
30. WELLINGS, Donald A.; ATHERTON, Eric. Standard Fmoc protocols. Methods In Enzymology, [S.L.], p. 44-67, 1997. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s0076-6879\(97\)89043-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0076-6879(97)89043-x).
31. The drug development process. U.S. Food and Drug Administration(FDA) ,2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>. Acesso em 22 fev. 2025.
32. Ozempic está em falta nas farmácias do Brasil; entenda os impactos. G1,2025. Disponível em:<https://g1.globo.com/sp/santos-regiao/mais-saude/noticia/2025/01/08/ozempic-esta-em-falta-nas-farmacias-do-brasil-entenda-os-impactos.ghtml>. Acesso em 22 fev. 2025.
33. Wegovy and zepbound doses available again after months of shortages, FDA says—but supplies are still limited. Forbes, 2025. Disponível em: <https://www.forbes.com/sites/roberthart/2024/08/07/wegovy-and-zepbound-doses-available-again-after-months-of-shortages-fda-says-but-supplies-are-still-limited/>. Acesso em 22 fev. 2025.
34. Ozempic (semaglutide) shortage 2022 – 2025. Department of Health and Aged Care of Australian Government, 2025. Disponível em: <https://www.tga.gov/safety/shortages/information-about-major-medicine-shortages/ozempic-semaglutide-shortage-2022-2025>. Acesso em 22 fev. 2025.
35. GUZMÁN, Fanny; ARÓSTICA, Mónica; ROMÁN, Tanya; BELTRÁN, Dina; GAUNA, Adriana; ALBERICIO, Fernando; CÁRDENAS, Constanza. Peptides, solid-phase synthesis and characterization: tailor-made methodologies. Electronic Journal Of Biotechnology, [S.L.], v. 64, p. 27-33, jul. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejbt.2023.01.005>.
36. How much does a peptide synthesizer cost?. Exedr.com, 2025. Disponível em: <https://www.exedr.com/blog/how-much-does-a-peptide-synthesizer-cost>. Acesso em 22 fev. 2025.
37. MARTIN, Vincent; EGELUND, Peter H. G.; JOHANSSON, Henrik; QUEMENT, Sebastian Thordal Le; WOJCIK, Felix; PEDERSEN, Daniel Sejer. Greening the synthesis of peptide therapeutics: an industrial perspective. **Rsc Advances**, [S.L.], v. 10, n. 69, p. 42457-42492, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0ra07204d>.
38. Green industry initiative. United Nations Industrial Development Organization (UNIDO),2025. Disponível em: <https://www.unido.org/our-focus-cross-cutting-services-green-industry/green-industry-initiative>. Acesso em 22 fev. 2025.
39. Agbenyega, J.. Green chemistry in the pharma industry: Sustainable pastures for those who innovate. Cas.org. Disponível em: <https://www.cas.org/resources/cas-insights/green-chemistry-pharma-industry>. Acesso em 22 fev. 2025.
40. Karkare, V.. Green pharma: How the pharmaceutical industry is embracing sustainability. Cornerstone International Group. Disponível em:

- <https://www.cornerstone-group.com/2024/04/12/green-pharma-how-the-pharmaceutical-industry-is-embracing-sustainability/>. Acesso em 22 fev. 2025.
41. MISHRA, Mohit; SHARMA, Mansi; DUBEY, Ragini; KUMARI, Pooja; RANJAN, Vikas; PANDEY, Jaya. Green synthesis interventions of pharmaceutical industries for sustainable development. Current Research In Green And Sustainable Chemistry, [S.L.], v. 4, p. 100174, 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100174>.
42. Semaglutide. Aablocks.com, 2025. Disponível em:
<https://www.aablocks.com/prod/910463-68-2>. Acesso em 22 fev. 2025.
43. HYBIO PHARMACEUTICAL CO. Processo para produção de semaglutida. EP3398960B1, 16 dez. 2016. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/>. Acesso em: 24 fev. 2025.
44. Fresenius Kabi Ipsum S.R.L.. Método para síntese de peptídeos. WO2020074583, 09 abr. 2020. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int>. Acesso em: 24 fev. 2025.
45. Anthem Biosciences PVT. LTD. Processo de purificação de semaglutida. WO2023105497, 15 jun. 2023. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int>. Acesso em: 24 fev. 2025.
46. TRUJILLO, Jennifer M.; NUFFER, Wesley; SMITH, Brooke A.. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism, University Of Colorado, v. 12, n. 1-15, p. 1-15, jan. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2042018821997320>.
47. Making a medicine. Step 9: Regulatory submission. EUPATI, 2025. Disponível em: <https://toolbox.eupati.eu/resources/making-a-medicine-step-9-regulatory-submission/>. Acesso em 22 fev. 2025.
48. ZHUO, Yue; ZHAO, Yong-Gang; ZHANG, Yun. Enhancing Drug Solubility, Bioavailability, and Targeted Therapeutic Applications through Magnetic Nanoparticles. Molecules, [S.L.], v. 29, n. 20, p. 4854, 13 out. 2024. MDPI AG.
49. NOVO NORDISK A/S. Semi-recombinant preparation of GLP-1. ANALOGUES. US 2010/0317057A1, 16 dez. 2010. Disponível em:
<https://patentimages.storage.googleapis.com/cd/7b/f1/6a1ff50b307d21/US20100317057A1.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2025.