

TECNOLOGÍAS 4.0 PARA LA INNOVACIÓN EN PROCESOS QUÍMICOS: HIGH THROUGHPUT SCREENING (HTS)

L. Gandolfi^(1,2), L. Paolo⁽¹⁾, A. Bellomo⁽¹⁾

abellomo@inti.gob.ar

⁽¹⁾ Departamento de Ingredientes Activos y Biorrefinería-SOlyS-GODTeI-INTI

⁽²⁾ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Palabras Clave: Microescala; Paralelización; Screening; Material de Referencia.

INTRODUCCIÓN

HTS busca identificar rápidamente las mejores condiciones de reacción para una determinada transformación química. Al emplear HTS, una única transformación es examinada mediante un *screening con diversas condiciones de reacción*.¹

Ventajas del uso de HTS

-Paralelización de experimentos: permite ejecutar cientos de reacciones en un día, disminuyendo el tiempo en que nuevos productos alcanzan el mercado.

-Miniaturización de experimentos: minimiza el uso de reactivos de alto valor, reduce el costo total por experimento. Permite el estudio de mayores parámetros de reacción en el menor tiempo posible.

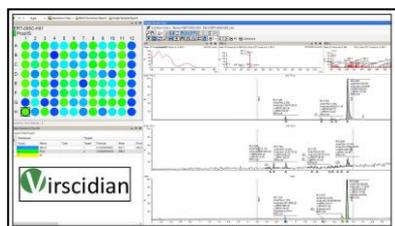
En la Fig. 1 se muestran los tamaños de viales disponibles para HTS. El uso de bloques de reacción sellables de 24 o 96 posiciones permite el *screening* de una gran variedad de reacciones químicas en las más variadas condiciones.



Figura 1: (izq.): viales de 8 mL, 1 mL y 250 µL. del Lab. de HTS; (centro): bloques de reacción de 24 y 96 posiciones con viales de 1 mL; (der.): ejemplo de bloque de 96 posiciones luego de ser dosificado.

-Automatización de esquemas de trabajo: aumenta reproducibilidad de experimentos generando datos precisos y confiables.

-Tratamiento de datos integrado: uso de softwares inteligentes diseñados



para HTS. El laboratorio posee el software Analytical Studio de Virscidian.

Recientemente el Laboratorio de HTS adquirió una estación de trabajo en atmósfera inerte (Fig. 2) que permitirá llevar a cabo una gran variedad de experimentos sensibles al O₂ y H₂O.



Fig. 2: Caja seca MBraun en vías de instalación.

Como ejemplo de uso de esta herramienta, se muestra a continuación, la *optimización de la síntesis de impureza C de ibuprofeno (1)*.

El INTI, a través de sus capacidades sintéticas y metrológicas, impulsa la generación de materiales de referencia (MR) de impurezas de ingredientes farmacéuticos activos (IFAs). Disponer de MR *nacionales* de impurezas es imprescindible para que las empresas farmacéuticas y farmoquímicas cumplan con las disposiciones emitidas ANMAT, aseguren la calidad de los productos que comercializan y aumenten su competitividad.

OBJETIVOS

- Fortalecer las capacidades del INTI a nivel tecnológico para responder a los requerimientos de la Industria 4.0.
- Desarrollar en forma rápida procesos transferibles al sector privado.
- Realizar proyectos en colaboración con empresas y/o otras instituciones.

Objetivos específicos:

- Optimizar condiciones de reacción para aumentar rendimiento de **1** empleando técnicas de HTS.

DESARROLLO

Impureza C de ibuprofeno (**1**) puede obtenerse a partir de ibuprofeno, que es una materia prima accesible y económica. El grupo de Bhat et al. describió en 2017² el uso de persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) en medio acuoso a reflujo, para obtener la cetona a partir de ibuprofeno. Se trata de una reacción en fase heterogénea, ya que el ibuprofeno no es soluble en fase acuosa. Los autores reportaron un rendimiento de 89% (Fig. 3).

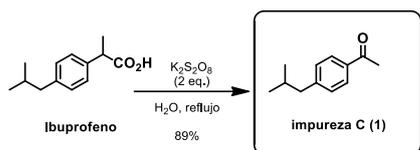


Figura 3: Condiciones ruptura oxidativa de ibuprofeno en medio acuoso.

En nuestro laboratorio, al aplicar las condiciones descritas por Baht; se obtuvieron numerosos productos de oxidación, baja conversión, y se obtuvo **1** en 15% rendimiento. Optimizaciones posteriores en presencia de KOH dieron lugar a rendimientos próximos a 40%. **De manera de aumentar este rendimiento, se decidió ensayar distintas condiciones de reacción empleando HTS.**

En la Fig. 4 se presenta el flujo de trabajo por HTS. El diseño de los experimentos se realizó empleando el software Library Studio y el set-up con viales de 1 mL de capacidad y bloques de reacción de 24 posiciones. El análisis de las reacciones se realizó por TLC y RMN.

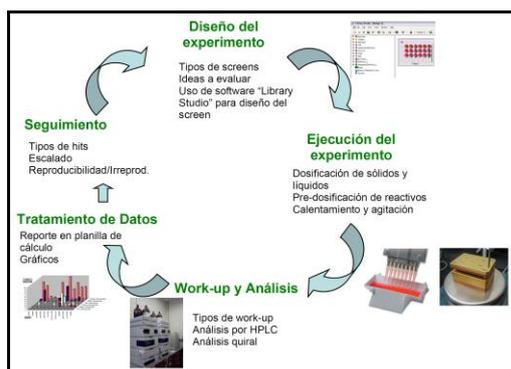


Fig. 4: Diagrama que resalta los pasos llevados a cabo a la hora de realizar un experimento empleando HTS.

RESULTADOS

Se realizó un primer screening de 48 reacciones para comparar la performance de distintas bases, trabajando con dos solventes y a dos temperaturas de reacción. El diseño del experimento se muestra en la Fig. 5.

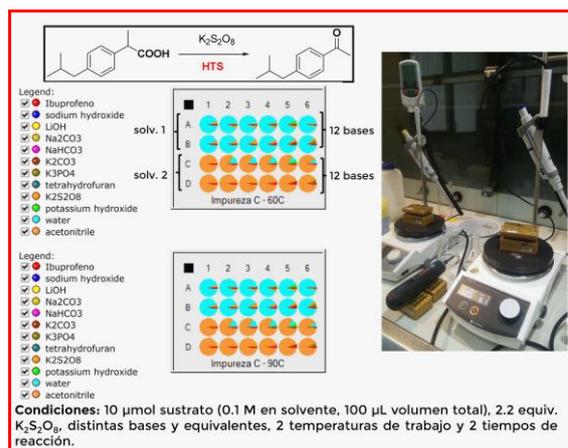


Fig. 5: HTS para optimizar síntesis de **1**.

Se seleccionaron 4 viales (escala de trabajo: 10 μmol) este primer screening por TLC, los cuales se escalaron en el laboratorio, obteniéndose los resultados de la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de HTS y escalado en laboratorio.

HTS-VIAL	CONDICIONES	RESULTADOS ESCALA 0.25 mmol
A5	16 equiv. KOH/H ₂ O	baja conv., descompos.
C4	8 equiv. KOH ACN-H ₂ O	85/15 (ibu/imp. C, RMN)
C5	16 equiv. KOH ACN-H ₂ O	85/15* (ibu/imp. C, RMN)
D5	2 equiv K ₂ CO ₃ ACN-H ₂ O	37.5% rend.; subproducto no identificado

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las condiciones del vial D5 permitieron obtener impureza C de ibuprofeno en 37.5% rendimiento, sin observar ninguna mejora significativa respecto de las condiciones originales. Por tanto, se plantea a futuro la realización de un segundo screening para estudiar el efecto del oxidante en esta reacción.

Se espera que el uso de esta tecnología en el INTI se traduzca en el rápido desarrollo de procesos transferibles al sector privado de manera de generar y fortalecer colaboraciones con empresas y diversas instituciones buscando brindar como servicio el uso de HTS aplicado a la más amplia gama de transformaciones.

Índice TRL: 3

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Jason R. Schmink, Ana Bellomo, Simon Berritt, "Scientist-Led High-Throughput Experimentation (HTE) and Its Utility in Academia and Industry", *Aldrichimica Acta*, 46, 3, 2013, 71-80.
- [2] Trimbak B. Mete, Tushar M. Khopade, Ramakrishna G. Bhat, "Oxidative decarboxylation of arylacetic acids in water: One-pot transition-metal-free synthesis of aldehydes and ketones", *Tetrahedron Letters*, 58, 29, julio, 2017, 2822-2825.