

Desenvolvimento de materiais de referência certificados (MRCs) de compostos anfetamínicos

Coordenador: Dr. Bruno Carius Garrido

Linha H

Inmetro (11 pesquisadores)

Dr. Bruno Carius Garrido

Dra. Eliane Rego

Dr. Wagner Wollinger

Dr. Fernando Violante

Dra. Janaína M. Rodrigues

Dra. Jane L. Fernandes

Lucas J. Carvalho

Dra. Maíra Fasciotti

Dra. Vanderlea Souza

Dr. Waldemar da Silva Souza

Dr. Marcelo Neves Medeiros

UFRJ

Prof. Dr. Ricardo Moreira Borges

Profa. Dra. Fernanda Gadini Finelli

Inmetro

Coordenação geral das atividades.
Envase, armazenamento e análises
para caracterização química completa,
determinação da homogeneidade e
estabilidade dos materiais.

Bolsistas PROCAD:

Sílvia Regina Pinheiro Lopes – Pós-Doc – Finalizado

Felipe Ravelly Alves – Doutorado – Em andamento

UFRJ

Síntese dos materiais.
Desenvolvimento de novos processos
de síntese.

Bolsista PROCAD:

Thaís Goulart Silva – Mestrado – Em andamento

rastreabilidade metrológica

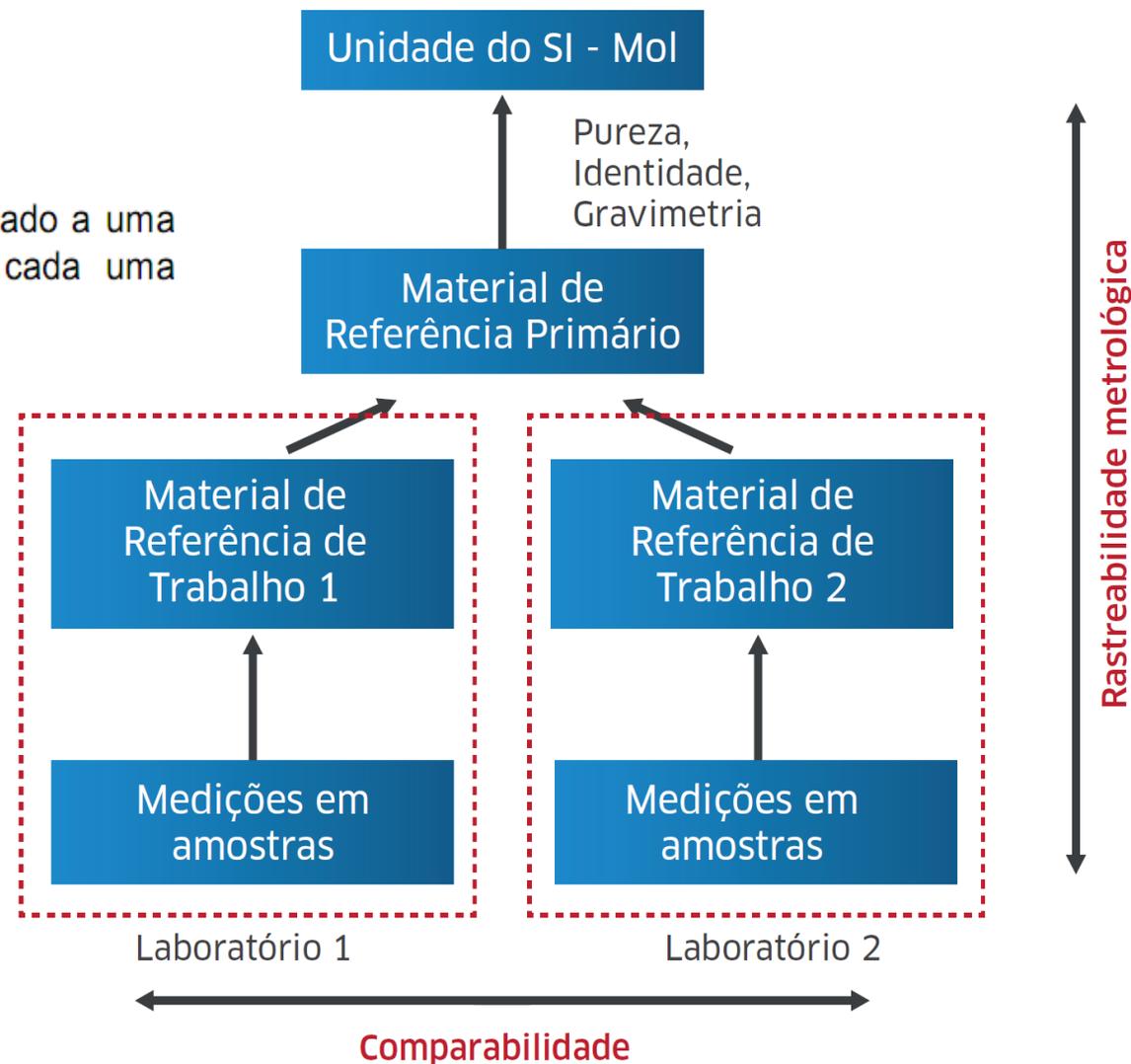
rastreabilidade

metrological traceability

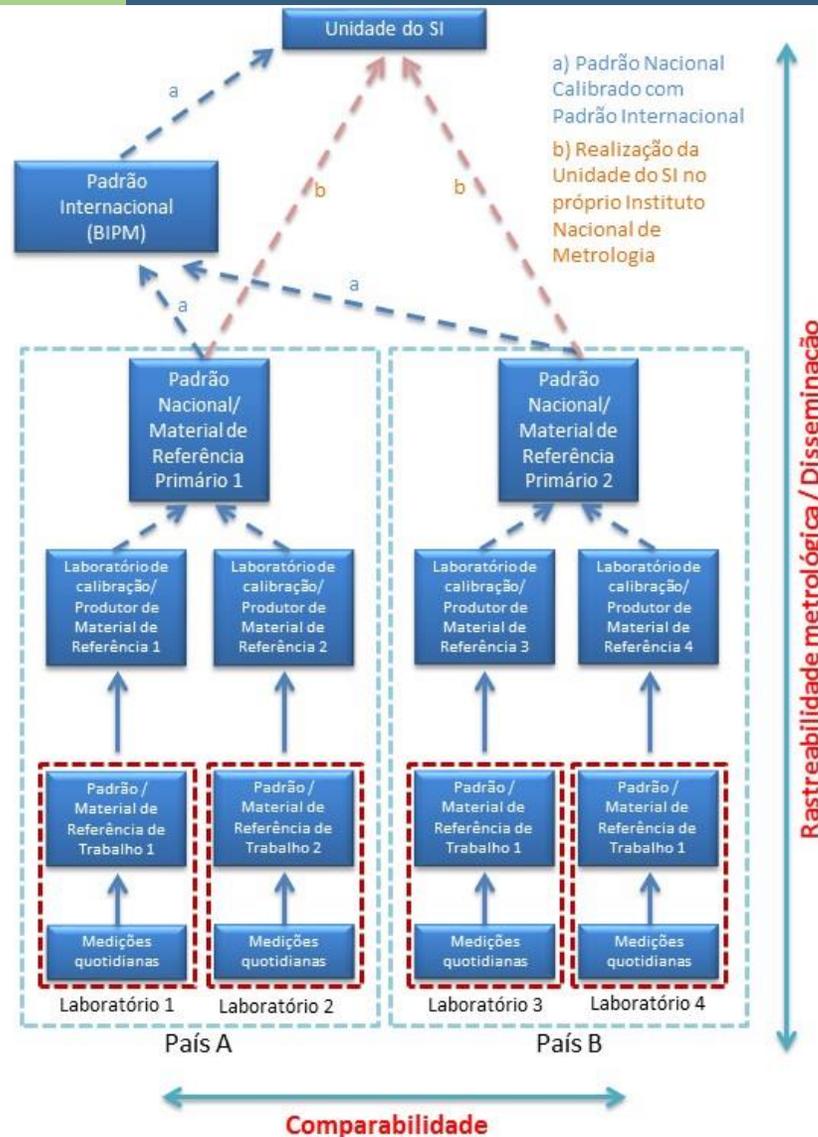
traçabilité métrologique

trazabilidad metrológica

Propriedade dum **resultado de medição** pela qual tal resultado pode ser relacionado a uma referência através duma cadeia ininterrupta e documentada de **calibrações**, cada uma contribuindo para a **incerteza de medição**.



Em um nível global:



A comparabilidade é ferramenta fundamental para garantir que os resultados de medições sejam equivalentes e aceitos em todo o mundo!

Propriedade fundamental para medições em toxicologia analítica e determinações de cunho forense em geral

Requisito nas normas para acreditação

ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017

6.5 – Rastreabilidade metrológica

6.5.2: O laboratório deve assegurar que os resultados de medição sejam rastreáveis ao Sistema Internacional de Unidades (SI) por meio de:

- a) calibração...
- b) Valores certificados de MRC, providos por um produtor competente, com declaração de rastreabilidade metrológica ao SI

ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017

6.5 – Rastreabilidade metrológica

6.5.2: O laboratório deve assegurar que os resultados de medição sejam rastreáveis ao Sistema Internacional de Unidades (SI) por meio de:

- a) calibração...
- b) Valores certificados de MRC, providos por um produtor competente, com declaração de rastreabilidade metrológica ao SI

Item 6 da ISO 17025 –
Requisitos de Recursos

Reconhecimento normativo de que a rastreabilidade metrológica e o uso de MRC são recursos fundamentais para qualquer atividade de ensaio laboratorial.

- Na área forense, a falta de rastreabilidade metrológica pode levar resultados de medição a serem invalidados no decorrer dos processos judiciais
- Uma das principais atividades dos laboratórios forenses é a identificação de drogas apreendidas
- Uma das formas mais robustas e confiáveis para essa identificação é a análise por técnicas cromatográficas e espectrometria de massas e a comparação com um padrão



- O padrão a ser utilizado deve ser totalmente confiável
- Um material de referência certificado (MRC) é um material produzido por um organismo competente para tal segundo os requisitos da norma ISO 17034
- Esses materiais são exaustivamente estudados por seus produtores acerca da sua identidade e pureza
- Existe hoje grande dificuldade para a obtenção desses materiais: alto custo, processos de importação complicados etc.
- Estudos de caracterização, homogeneidade e estabilidade



Como se sabe que os materiais desenvolvidos são realmente confiáveis?

- Além dos trabalhos de pesquisa e análises de rotina no Inmetro – Atividades internacionais.
- Comparações internacionais verificam o **desempenho** de cada instituto na realização de medições e a **comparabilidade** entre elas.
- Anualmente (desde 2012) o Inmetro participa de comparações internacionais envolvendo a determinação de pureza por RMN.
- Há mais de 10 anos o Inmetro possui o reconhecimento internacional da sua capacidade de produzir MRC de substâncias puras





All data listed in the KCDB have been reviewed and approved within the CIPM Mutual Recognition Arrangement

Results for: Chemistry and Biology > Brazil

117 results

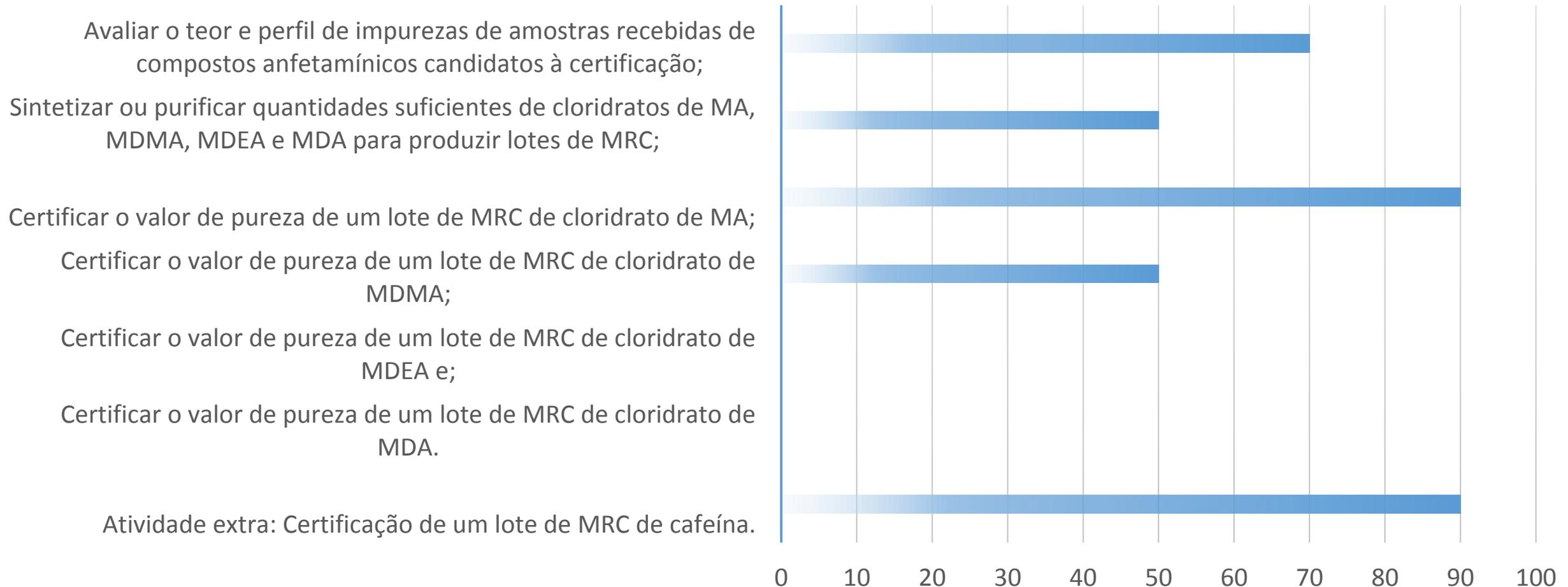
- Em 2020, o Inmetro se tornou o primeiro instituto de metrologia da América Latina a ter capacidade reconhecida de forma ampla (não limitada a determinadas substâncias) para a produção de MRC de compostos puros.

O objetivo do projeto é desenvolver um conjunto de MRCs destinados a laboratórios forenses para análises de drogas como ecstasy e cristais contendo MDMA e outros compostos anfetamínicos

Objetivos específicos:

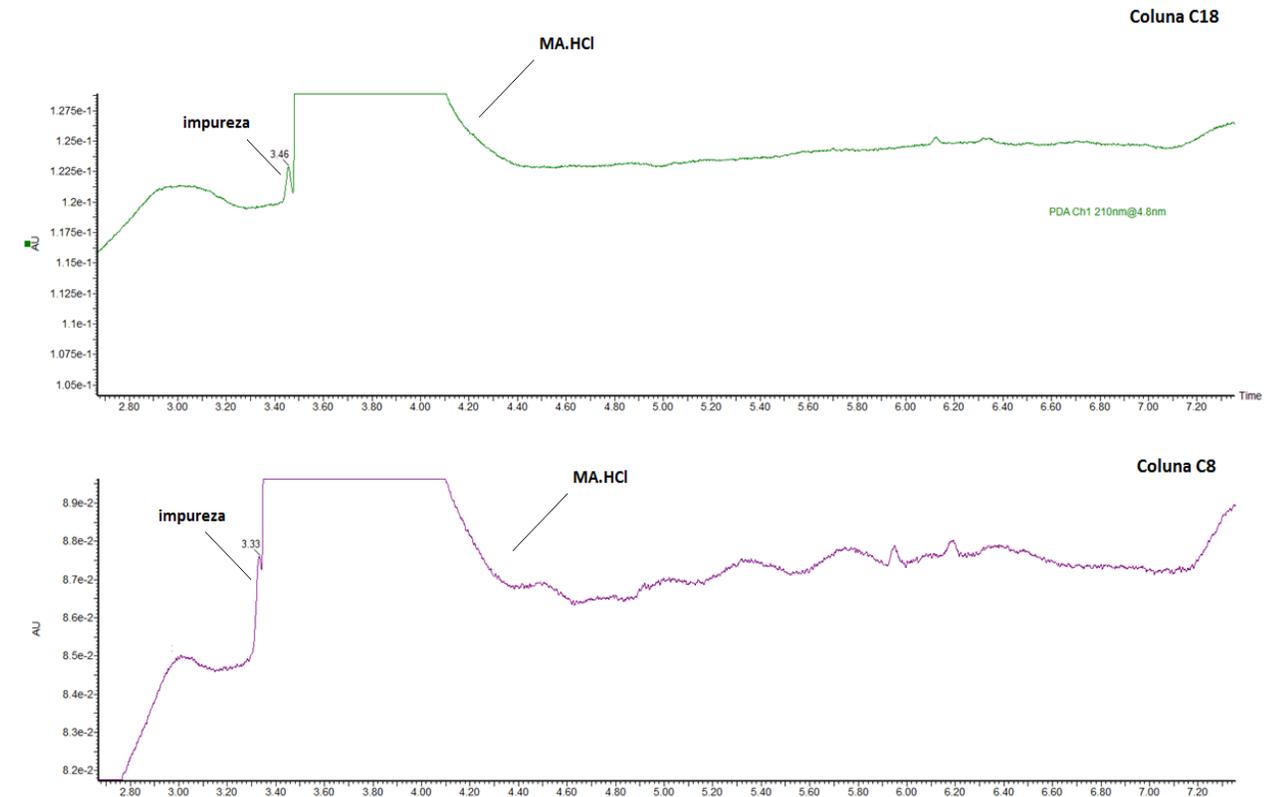
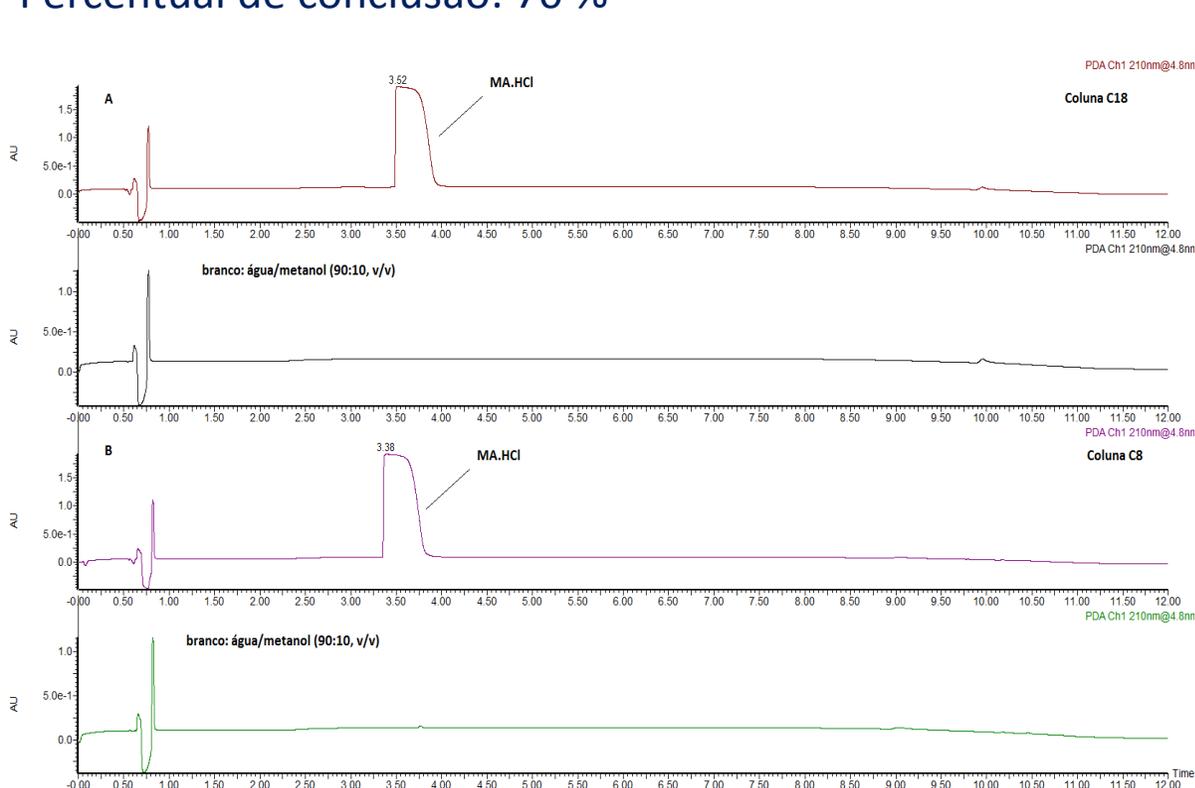
- Avaliar o teor e perfil de impurezas de amostras recebidas de compostos anfetamínicos candidatos à certificação;
- Sintetizar ou purificar quantidades suficientes de cloridratos de MA, MDMA, MDEA e MDA para produzir lotes de MRC;
- Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MA;
- Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MDMA;
- Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MDEA e;
- Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MDA.

% DE CONCLUSÃO DAS ATIVIDADES



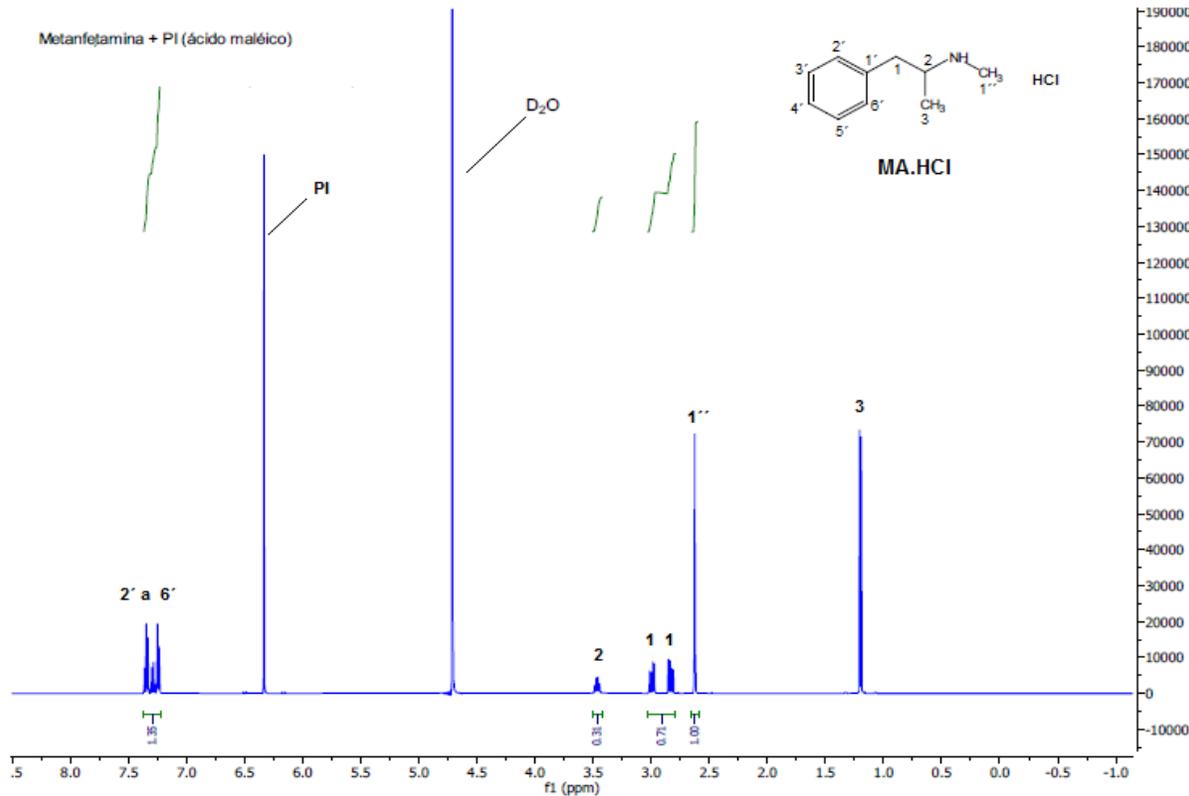
Objetivo 1: Avaliar o teor e perfil de impurezas de amostras recebidas de compostos anfetamínicos candidatos à certificação

Percentual de conclusão: 70 %



A metanfetamina disponível no laboratório para certificação foi avaliada por CLAE-DAD – Apenas uma impureza detectada com teor extremamente baixo

Objetivo 1: Avaliar o teor e perfil de impurezas de amostras recebidas de compostos anfetamínicos candidatos à certificação



O composto foi analisado por RMNq de ^1H utilizando o MRC de ácido maleico do Inmetro como Padrão Interno e os dados ainda estão em fase de tratamento porém não há impurezas observáveis no espectro.

Por balanço de massas, foram determinadas as seguintes impurezas:

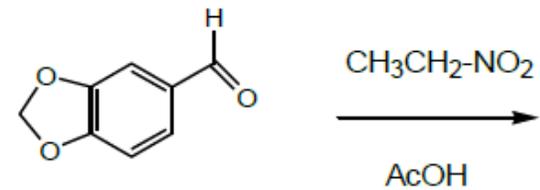
Impureza	Resultado	u_c
Umidade (Karl Fischer) (mg/g)	0,4	0,35
Normalização de áreas (UPLC-DAD)	0,9999317	0,0000002
MA.HCl (balanço de massas, mg/g)	999,53	0,35

Ou seja, um teor de $99,95 \pm 0,04 \%$ (g/100 g)

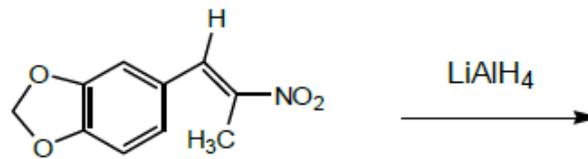
Objetivo 2: Sintetizar ou purificar quantidades suficientes de cloridratos de MA, MDMA, MDEA e MDA para produzir lotes de MRC – **Esse objetivo concentra a maior parte do trabalho laboratorial e novos desenvolvimentos**

Síntese de MDMA – Rota Preliminar Inmetro

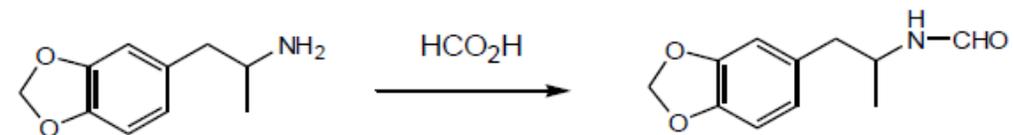
Etapa 1: Condensação do piperonal e nitroetano



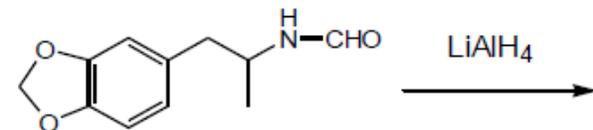
Etapa 2: Redução com LiAlH_4 para formar MDA



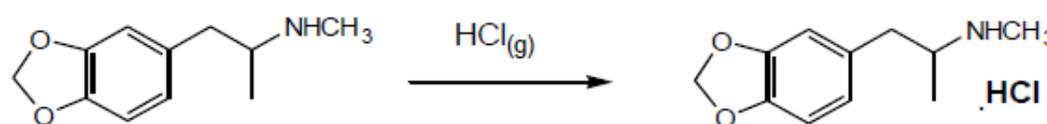
Etapa 3: N-Formilação



4ª Etapa: Redução com LiAlH_4 para formar MDMA



5ª Etapa: Tratamento da base livre com HCl(g)



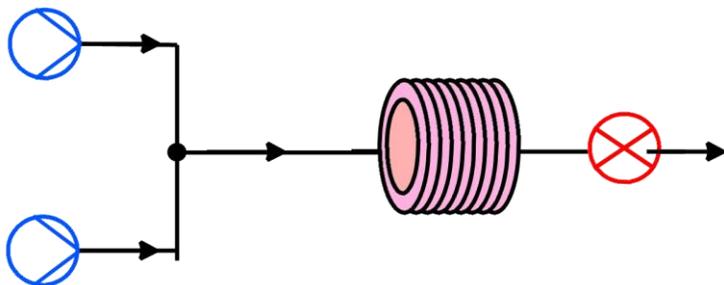
Utilizando essa rota, foram produzidos pouco mais de 500 mg de MDMA

Com esse material, foi produzido o 1º lote de MRC de MDMA do Inmetro – solução de calibração em metanol

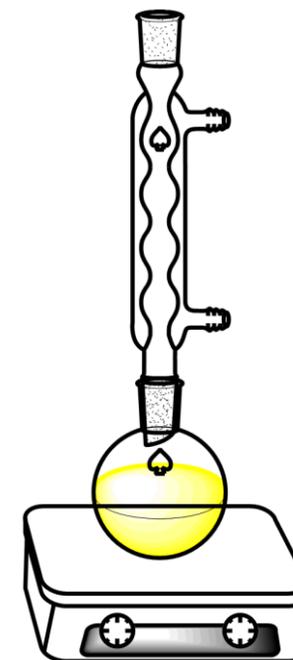
Baixo rendimento da síntese

Síntese de MDMA – Nova rota visando síntese em fluxo contínuo

Fluxo x Batelada



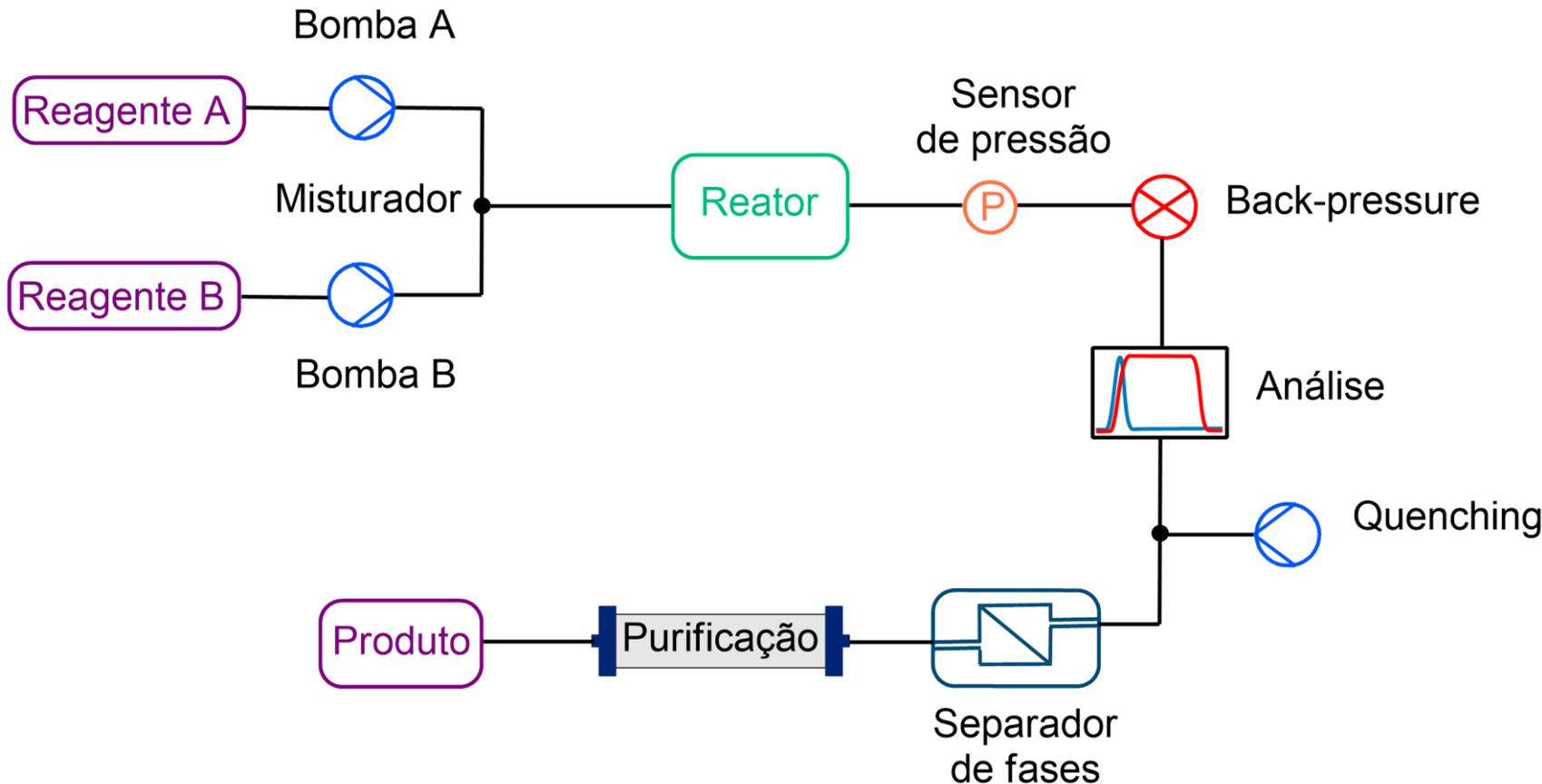
- Segurança
- Controle de propriedades físicas
 - Aumento de escala
 - Pressões elevadas
 - Aumento de escala
- Integração e automação



Plutschack, M.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P.; *Chemical Reviews*, (2017), 11796-11893, 117,18

de Souza, J.; Galaverna, R.; de Souza, A.; Brocksom, T.; Pastre, J.; de Souza, R.; de Oliveira, K. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, (2018), 1131-1174, 90, 1

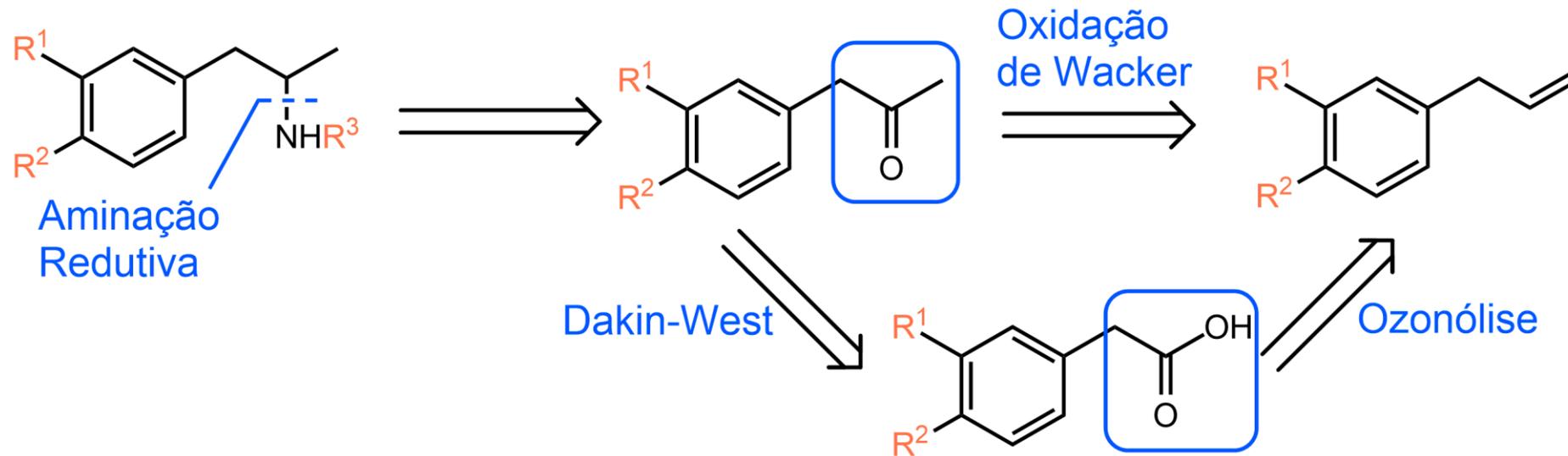
Fluxo Contínuo



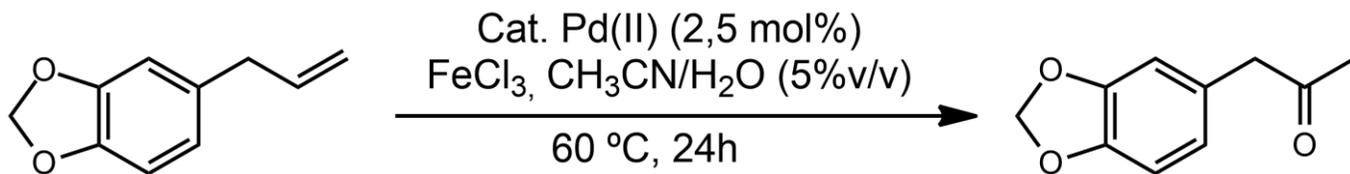
O que é necessário?

Desenvolver uma rota sintética eficiente para a produção das anfetaminas de interesse em batelada e sob condições de fluxo contínuo tendo em vista a produção de materiais certificados de referência.

Estratégia sintética

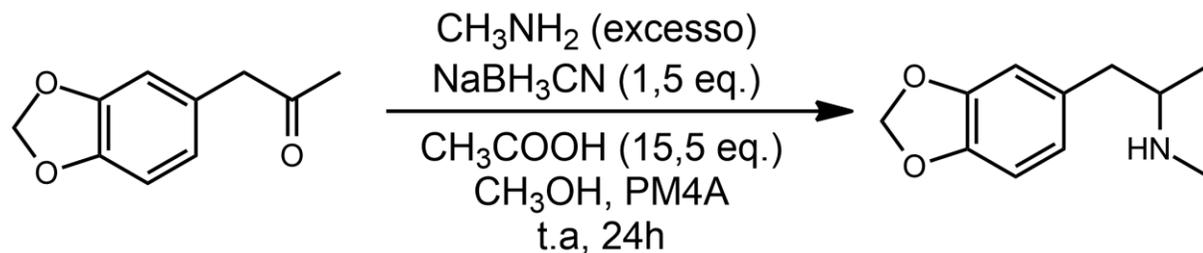
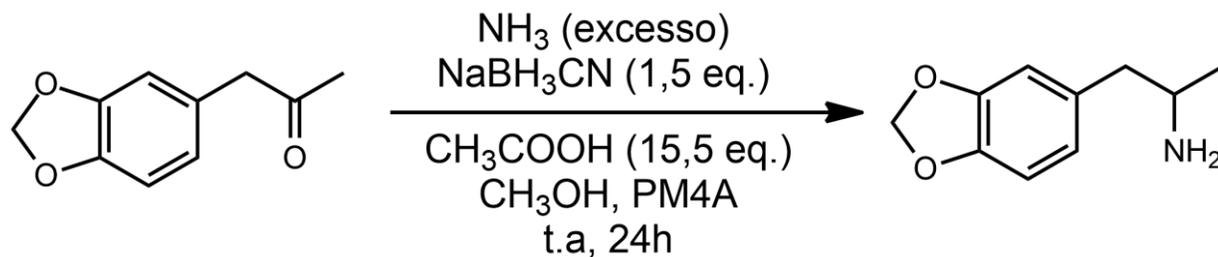


Oxidação de Wacker-Tsuji



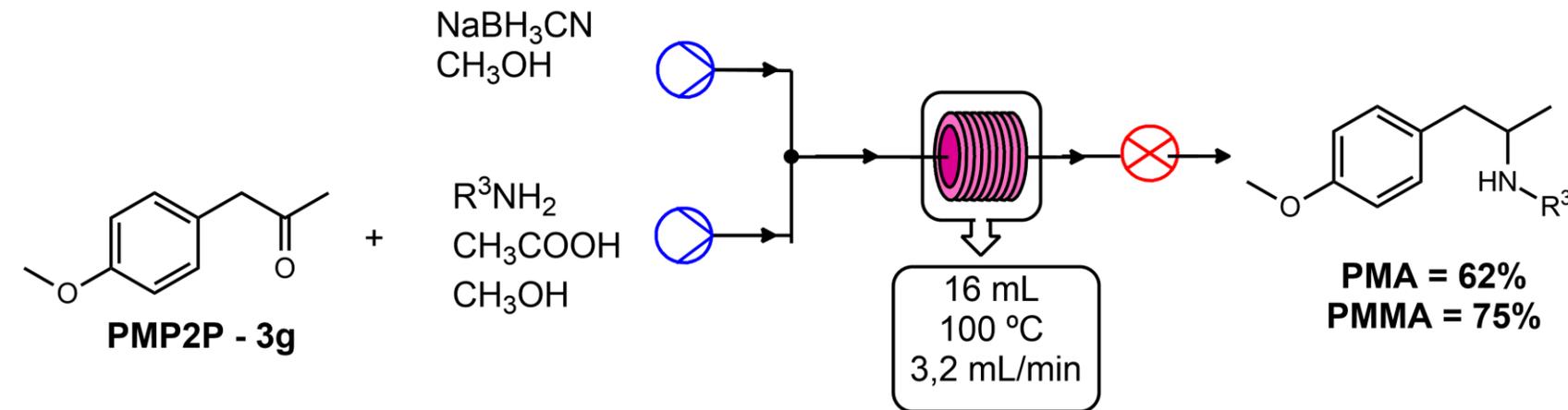
Reação a partir do Safrol

Aminação redutiva *MDA e MDMA*



Aminação redutiva

Aumento de escala



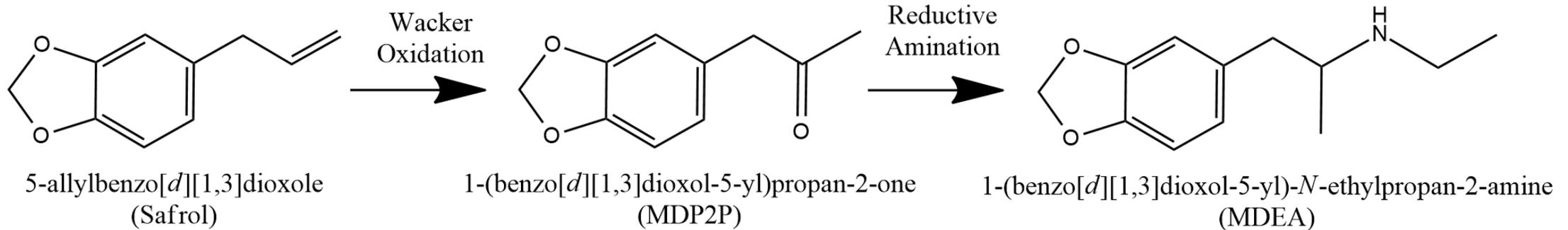
Condições excelentes para produção das aminas primárias (MDA, PMA) e metílicas (MDMA, PMMA)

Produção de amina etílica (MDEA) também é possível

Sistema reacional robusto e de **altíssima capacidade para produção de MRC (grandes massas)**

Rota otimizada

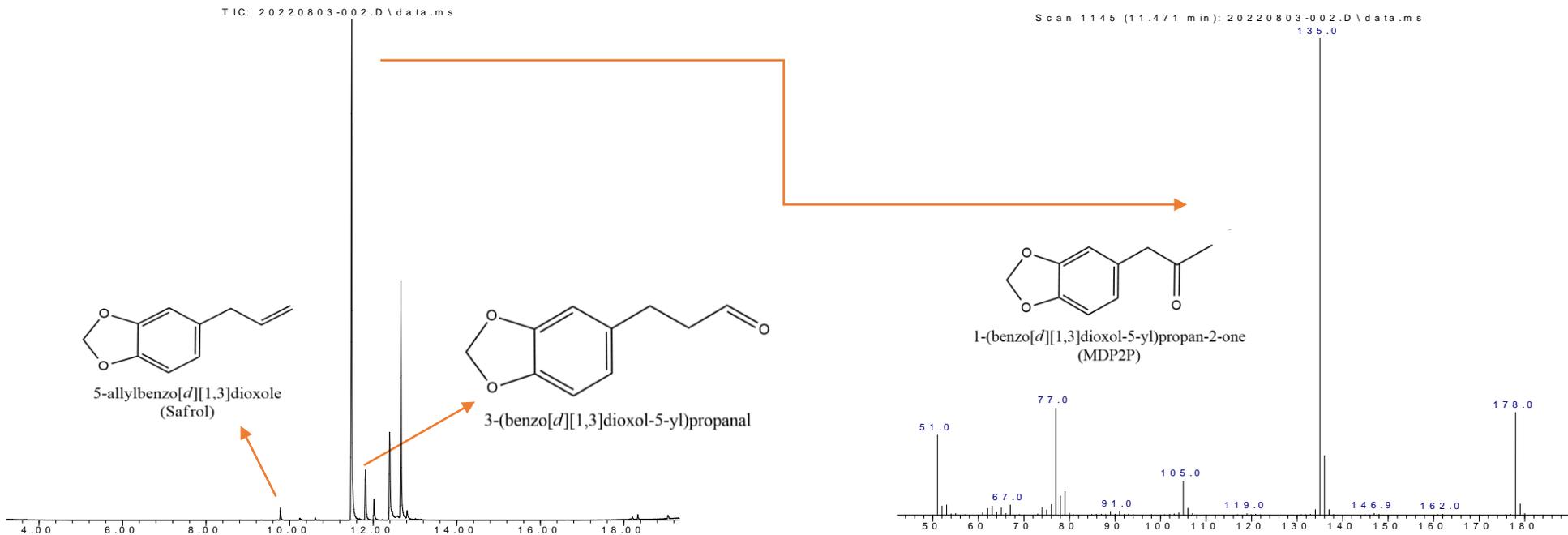
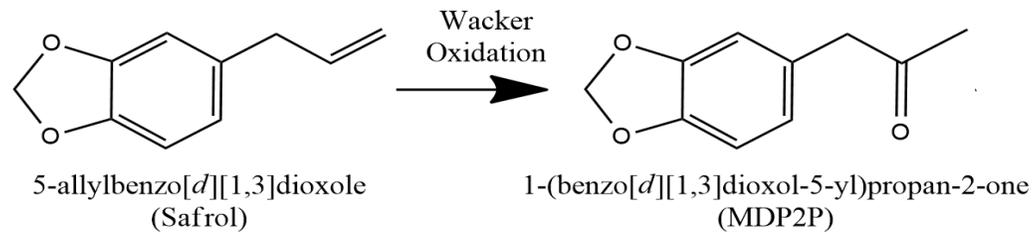
MDEA – síntese inicial e perspectivas com fluxo contínuo



Sínteses iniciais para um MRC sendo feitas em batelada - mesma rota sintética – possibilidade de aplicar a síntese em fluxo no futuro próximo

MDEA

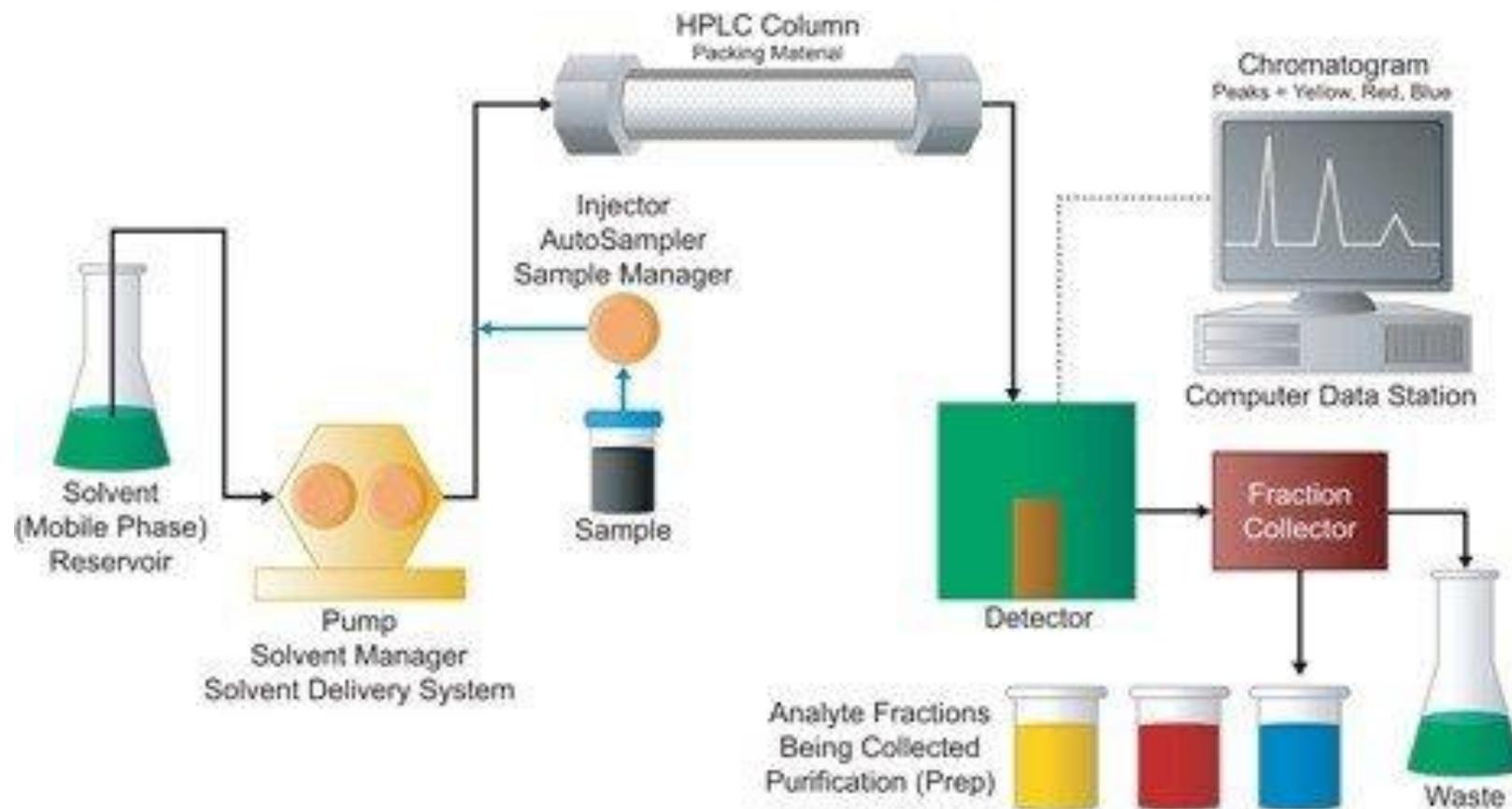
Síntese da MDP2P



Purificação da MDP2P

- HPLC-Preparativo
 - Elaboração do método

Para essa reação em
batelada – purificar
melhor o
intermediário
aumentará
significativamente o
rendimento

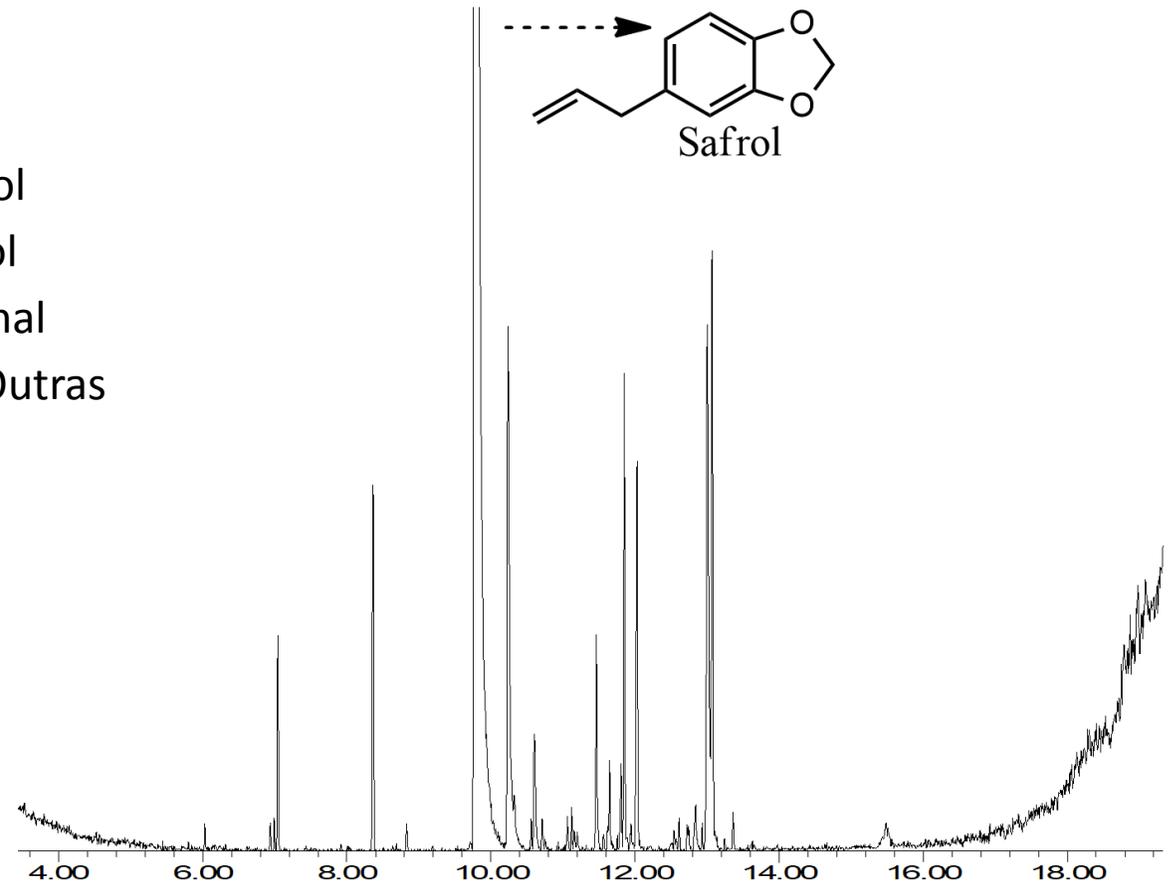
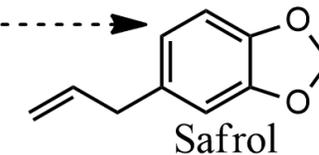


Garantindo a produção dos materiais – Obtenção de matéria-prima

- *Sassafras albidum*



- **Safrol**
- Isosafrol
- Eugenol
- Piperonal
- Entre Outras



Purificação do safrol



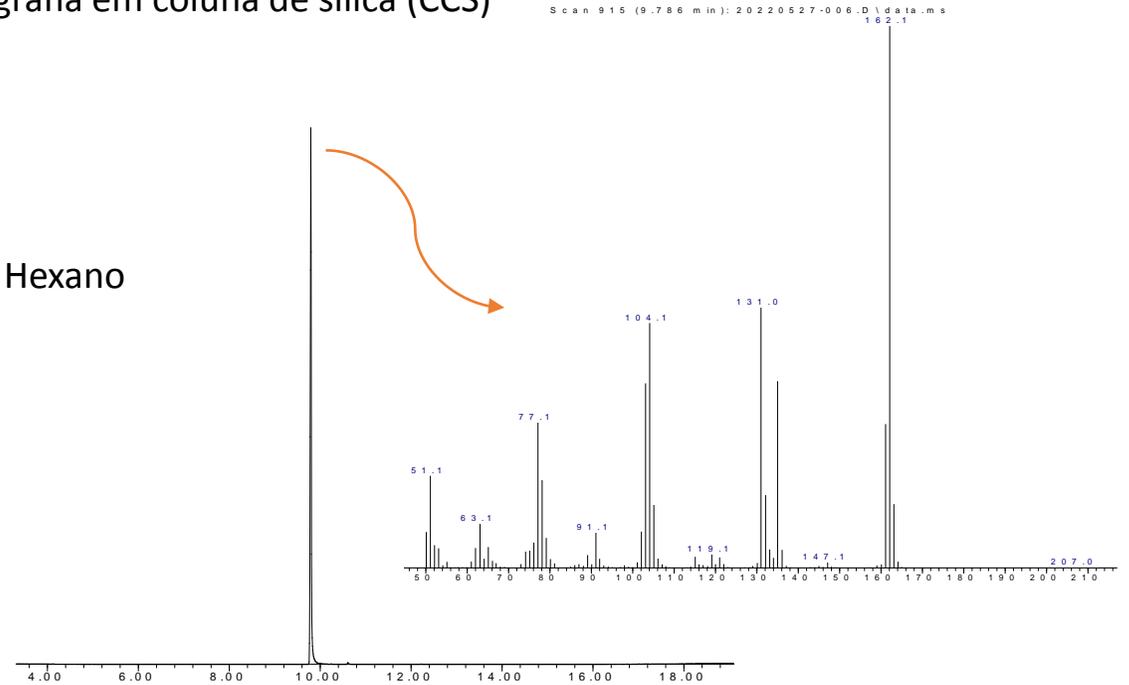
- Cromatografia em coluna de sílica (CCS)

H_{cs}: 30 cm

D_{cs}: 4 cm

H_A: 1 cm

Fase móvel: Hexano



Outros objetivos

- **Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MA;**

Lote pronto.

Caracterização realizada.

Estudo de homogeneidade realizado.

Estudo de estabilidade em finalização.

MRC a ser lançado nos próximos meses.

- **Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MDMA;**

Lote em solução pronto.

Caracterização realizada.

Estudo de homogeneidade realizado.

Estudo de estabilidade em finalização.

MRC a ser lançado nos próximos meses – A partir do estabelecimento do novo processo de síntese ou da purificação de material de apreensão, MRC de pó poderá ser produzido.

Outros objetivos

- **Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MDEA e;**
- **Certificar o valor de pureza de um lote de MRC de cloridrato de MDA.**

Ambos ainda não iniciados. Sínteses de MDEA em andamento

- **Atividade extra: certificar um lote de MRC de cafeína**

Lote pronto.

Caracterização realizada.

Estudo de homogeneidade realizado.

Estudo de estabilidade em finalização.

MRC a ser lançado nos próximos meses.

Resultados

- A síntese em fluxo representa um avanço enorme na produção de MRC de compostos puros – facilidade na produção de quantidades relativamente grandes
- Processo de síntese desses compostos em fluxo contínuo é inédito
- Obtenção de maiores rendimentos na síntese com poucas etapas
- Disponibilização de MRCs importantes para os serviços de perícia oficial

Perspectivas

- Finalizar a otimização da síntese em fluxo – otimizar a oxidação de Wacker-Tsuji
- Finalizar a síntese do MDEA por batelada
- Iniciar a certificação do MDEA
- Finalizar a certificação do MDMA, MA e cafeína que já estão em etapas avançadas

Obrigado!
Bruno Garrido
bcgarrido@inmetro.gov.br