# FICHA IDENTIFICATIVA

## Datos de la Asignatura

| | |
|---|---|
| **Código** | 44714 |
| **Nombre** | Síntesis industrial de fármacos |
| **Ciclo** | Máster |
| **Créditos ECTS** | 3.0 |
| **Curso académico** | 2021 - 2022 |

## Titulación(es)

| Titulación | Centro | Curso | Periodo |
|---|---|---|---|
| 2226 - M.U. en Química Orgánica | Facultad de Química | 1 | Segundo cuatrimestre |

## Materias

| Titulación | Materia | Caracter |
|---|---|---|
| 2226 - M.U. en Química Orgánica | 10 - Síntesis industrial de fármacos | Obligatoria |

## Coordinación

| Nombre | Departamento |
|---|---|
| DEL POZO LOSADA, CARLOS | 325 - Química Orgánica |

# RESUMEN

Esta asignatura está compuesta de dos partes: “Escalado de productos farmacéuticos” (1,5 créditos) junto con “ Nuevas metodologías en la síntesis de fármacos”(1,5 créditos) que constituyen la materia Síntesis Industrial de Fármacos. Junto con la denominada Química Organica Industrial proporciona una visión global de todos los aspectos que un profesional se puede encontrar en una industria química o farmacéutica, desde el planteamiento de un proyecto, su materialización, su escalado a planta aplicando la normativa vigente hasta su publicación como patente. Estas materias están fundamentadas en la Industria Farmacéutica pero, como visión global, puede aplicarse a otras muchas ramas de la Industria.

La asignatura “Escalado de productos farmacéuticos” detalla todos los aspectos que hay que valorar a la hora de transmitir el conocimiento de fabricación desde un laboratorio hasta una planta de producción; este conocimiento, en su filosofía, es aplicable a cualquier industria que desarrolle procesos

## CONOCIMIENTOS PREVIOS

### Relación con otras asignaturas de la misma titulación

No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas del plan de estudios.

### Otros tipos de requisitos

Es recomendable un buen conocimiento de química orgánica

## COMPETENCIAS

### 2226 - M.U. en Química Orgánica

- Que los/las estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- Que los/las estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.
- Que los/las estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Que los/las estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- Utilizar las distintas técnicas de exposición -oral, escrita, presentaciones, paneles, etc- para comunicar sus conocimientos, propuestas y posiciones.
- Ser capaces de acceder a herramientas de información en otras áreas del conocimiento y utilizarlas apropiadamente.
- Saber plantear secuencias sintéticas para la obtención de determinados principios activos haciendo uso de la metodología aprendida.
- Saber participar en debates y discusiones, dirigirlos y coordinarlos y ser capaces de resumirlos y extraer de ellos las conclusiones más relevantes y aceptadas por la mayoría.
- Poseer habilidades sociales, un buen nivel de comunicación oral y escrita, así como capacidad para trabajar en equipo y con personas de diferentes procedencias.
- Competencias de gestión tales como la capacidad para la planificación y gestión de tiempo y recursos, así como para dirigir y tomar decisiones.

- Ser capaces de valorar la necesidad de completar su formación científica, en lenguas, en informática, asistiendo a conferencias o cursos y/o realizando actividades complementarias, autoevaluando la aportación que la realización de estas actividades supone para su formación integral.
- Comprender los problemas del escalado de las reacciones en la industria.

## RESULTADOS DE APRENDIZAJE

Los resultados que se pretenden conseguir con esta asignatura, junto con las que componen las materias Química Orgánica Industrial son que el alumno adquiera una serie de conocimientos directamente relacionados con el mundo de la empresa química en general y la farmacéutica en particular con el fin de que pueda optar a su acceso a dicho tipo de empresas con el menor tiempo de adaptación posible. Hoy en día la formación académica proporcionada al estudiante durante su formación universitaria no puede acometer una serie de aspectos directamente relacionados con la empresa por lo que esta parte del master pretende resolver esta carencia

## DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS

### 1. Selección de ruta

Los métodos de síntesis de laboratorio de nuevas moléculas no son aplicables a una escala industrial en un 99% de los casos. Se detallan una serie de principios para elegir una nueva ruta de síntesis a escala industrial.

### 2. Selección de reactivos

Una vez elegida una nueva vía de síntesis son muchas las posibilidades de desarrollarla variando los posibles reactivos. Se describen detalles de cómo elegir entre estas distintas posibilidades en función de disponibilidad, peligrosidad, economía etc

### 3. Selección de disolventes

La elección de los disolventes en una secuencia sintética es uno de los aspectos fundamentales de la misma ya que, por lo general, son los que en más volumen se emplean y, en consecuencia, los que más incidencia pueden tener en los términos ambientales y de seguridad. Se detallan características de seguridad y de toxicidad de un buen número de disolventes. Se describen disolventes muy utilizados en el siglo XX y que hoy en día están desaconsejados o prohibidos por la s diferentes legislaciones así como alternativas seguras y económicas a los mismos

## 4. Desarrollo de la reacción

Aspectos a considerar ante el desarrollo de una reacción: Determinar la seguridad de la reacción, confirmar equipo seguro para operaciones, seleccionar la escala, elegir equivalentes de todos los M.P, determinar si son necesarias condiciones inertes, establecer secuencia de adición, ajustar temperatura y v de adición, seleccionar la presión, ajustar la agitación y monitorizar la reacción

## 5. Influencia del agua

El agua es, o puede ser, la principal fuente de problemas en el escalado de una reacción. Está considerada como la impureza más frecuente pero puede ser también necesaria para el normal desarrollo de un proceso.

## 6. Controles en procesos

Los controles en proceso son indispensables para el perfecto control de una reacción; se detallan algunos de los aspectos que se pueden controlas con los CEP asi como las técnicas más comunes para llevarlos a cabo: Finalización de la reacción (M.P.; P.F.; o imp.) (CG, HPLC, IR, CCF etc.). Mantenimiento de niveles aceptables de H2O (KF). Cargar los niveles apropiados de reactivos. Controlar el pH en neutralizaciones, extracciones etc. (pH). Asegurar el desplazamiento completo de un disolvente (Tª, CG). Comprobar lavado completo de un filtrado (HPLC, pH). Secado completo (KF, CG).

## 7. Optimización del proceso

La optimización de un proceso tiene mucha influencia en una serie de aspectos: Mejorar eficiencia, mejorar rendimiento y calidad, reducir coste, mejorar productividad y reducir residuos.
Se describen diferentes formas de optimización, el impacto que pueden tener los cambios, como consecuencia de la optimización, en los pasos posteriores de la síntesis, en el perfil de impurezas del producto farmacéutico y como elegir la optimización adecuada en función del tiempo del que se disponga

## 8. Optimización de reacciones catalíticas

Los mismos aspectos del punto anterior pero con reacciones catalíticas

## 9. work-up

Work-up se describe como: Término colectivo para el tratamiento aplicado al proceso desde que la reacción se ha completado hasta que el producto es aislado.
Algunos aspectos relacionados con el work-up pueden ser: quenching o tratamiento de la mezcla de reacción para prevenir o minimizar reacciones laterales, suministrar condiciones de seguridad para el personal que debe de continuar el proceso, eliminar impurezas, suministrar el producto en forma conveniente para su purificación, neutralizar los residuos y minimizar operaciones y reactores.

Se estudiarán las operaciones fundamentales en el work-up: Quenching, extracción, tratamiento con C activo, filtración, concentración y desplazamiento de disolventes, desionización y eliminación de metales, neutralización de residuos, derivatización y reactivos soportados en sólidos

## 10. Forma final e impurezas

La forma final en que un medicamento llega al mercado es de suma importancia. Para su eficacia.
Aspectos a tener en cuenta: Importancia del proceso final, formulación (comprimidos), ensayos de estabilidad, degradación (oxidación, hidrólisis, fotólisis, reagrupamiento, reacción con aditivos), control del tamaño de partícula, selección del polimorfo (óptima estabilidad, buena biodisponibilidad, facilidad de formación) y pureza e impurezas (ensayos toxicológicos, minimizar).

## 11. Anticipando y solucionando problemas

La mejor forma de no tener problemas es anticiparse a su aparición. Algunos aspectos que pueden ayudarnos son: Comprender el proceso a fondo, asegurarse de que es seguro, discutir posibles problemas con personal de escalado, tener listos C.E.P, asegurarse calidad de materias primas, asegurarse la disponibilidad de equipo adecuado, después del proceso asegurar la calidad y discutir futuras optimizaciones.

## 12. Síntesis quirales

Los nuevos medicamentos son cada vez en mayor número productos quirales. Se detallan las diferentes formas de acceder a estos productos: Fermentación (aislamiento de productos naturales -antibióticos, Pravastatina, Lovastatina-; semisintéticos -Simvastatina, penicilinas, cefalosporinas-), aprovechamiento de fuentes naturales de compuestos quirales: preparación de intermedios -chiral carbon pool-, (Enalapril, Aztreonam, Naproxen), separación de racematos, cristalización preferente de un enantiómero (resolución cinética -química o enzimática-, cristalización de diastereoisómeros, cromatografía), síntesis asimétrica (estequiométrica, catalítica).

## 13. ejemplos prácticos de síntesis de fármacos

En este tema, que constituye la segunda parte de la asignatura se mostrarán ejemplos prácticos de la síntesis y optimización de procesos en la síntesis de un fármaco. Se contemplará el escalado y mejora de procesos desde un punto de vista de la química verde.

## VOLUMEN DE TRABAJO

| ACTIVIDAD | Horas | % Presencial |
|---|---|---|
| Clases de teoría | 16,00 | 100 |
| Seminarios | 14,00 | 100 |
| **TOTAL** | **30,00** | |

## METODOLOGÍA DOCENTE

La asignatura está planteada para que el estudiante sea el protagonista de su propio aprendizaje. Desde el principio de curso los estudiantes dispondrán de todo el material didáctico necesario y la docencia se estructurará de la siguiente manera:

• Clases magistrales (presenciales).- En estas clases se introducirán los conceptos básicos de la asignatura. Se fomentará la participación activa del alumno mediante el planteamiento de cuestiones relacionadas con la aplicación de conceptos y conocimientos previamente adquiridos por el alumno.

• Seminarios.- Esta actividad docente estará dedicada a la resolución de problemas y cuestiones con la participación activa del estudiante.

• Trabajos.- Adicionalmente, cuando el profesor lo considere oportuno, se propondrán trabajos que consistirán en el estudio de un caso práctico, relacionado con alguno de los temas del programa y descrito en una publicación científica

## EVALUACIÓN

La evaluación de la asignatura se llevará a cabo de una forma continua por parte del profesor a lo largo del curso y constará de los siguientes apartados.

● **Evaluación directa del profesor**. Un 15% de la nota procederá de la evaluación directa del profesor en las clases teóricas y de problemas y en las tutorías. En esta evaluación se tendrán en cuenta distintos aspectos, entre los que cabe destacar:

- Asistencia y participación razonada y clara en las discusiones planteadas.

- Progreso en el uso del lenguaje propio de la asignatura.

- Resolución de problemas y planteamiento de dudas.

- Espíritu crítico.

- Entrega de ejercicios.

● **Evaluación del trabajo realizado por el estudiante.** Se tendrá en cuenta tanto el contenido como la forma. A este apartado le corresponderá un 25% de la nota final.

● **Exámenes y pruebas escritas.** Un 60% de la nota se obtendrá a partir de los resultados de las pruebas escritas.

- Exámenes presenciales de estilo tradicional tanto de cuestiones teóricas como de problemas, y de contenidos relacionados con la materia. Estas cuestiones y problemas serán de tal naturaleza que obliguen al estudiante a relacionar aspectos diferentes que aparezcan en distintos temas de la asignatura o también, si el profesor lo considera oportuno, en diferentes asignaturas de la materia.

- Exámenes no presenciales en los que el profesor entrega directamente, o bien envía mediante correo electrónico, una serie de cuestiones que habrán de ser resueltas por los estudiantes, ya sea individualmente o en grupo, a discreción del profesor. El estudiante/grupo deberá enviar las respuestas al profesor por el mismo conducto antes mencionado y en el plazo que el profesor establezca

## REFERENCIAS

### Básicas

- Practical Process Research & Development, N.G.Anderson Academic Press, 2000
- Organometallics in Process Chemistry, Ed. R.D.Larsen, Springer, 2004
- The Chemistry of Process Development in Fine Chemical & Pharmaceutical Industry, C.Someswara, Rao, Asian Books, 2004

### Complementarias

- Chemical Process Research. The Art of Practical Synthesis, Ed. A.F.Abdel-Magid, 2004
- Green Chemistry,.Theory and Practice, P.Anastas, Oxford University Press, 2000
- Asymmetric Catalysis on Industrial Scale. Challenges, Approaches and Solutions, Ed. H.U.Blaser and E.Schmidt. 2004. Weinheim, Wiley
- webs for safety information : www.fmclithium.com ; www.dechema.de

## ADENDA COVID-19

**Esta adenda solo se activará si la situación sanitaria lo requiere y previo acuerdo del Consejo de Gobierno**

- **Segunda convocatoria**

Con motivo de la no presencialidad impuesta por la situacion sanitaria, la evaluación de la segunda convocatoria se realizará de forma no presencial. La asignatura ya había terminado sus clases presenciales y se había efectuado la evaluación presencial de la primera convocatoria cuando se decretó el estado de alarma.

Para ello se utilizarán las herramientas de que dispone la plataforma Aula Virtual de la UVEG, que permiten realizar los exámenes no presenciales. La integridad de los exámenes será verificada con el software que proporcione la UVEG. El alumno se identificará con sus claves para acceder al aula virtual.