



FITXA IDENTIFICATIVA

Dades de l'Assignatura

Codi	44714
Nom	Síntesi industrial de fàrmacs
Cicle	Màster
Crèdits ECTS	3.0
Curs acadèmic	2022 - 2023

Titulació/titulacions

Titulació	Centre	Curs	Període
2226 - M.U. en Química Orgànica	Facultat de Química	1	Segon quadrimestre

Matèries

Titulació	Matèria	Caràcter
2226 - M.U. en Química Orgànica	10 - Síntesi industrial de fàrmacs	Obligatòria

Coordinació

Nom	Departament
DEL POZO LOSADA, CARLOS	325 - Química Orgànica

RESUM

Aquesta assignatura està composta de dues parts: “Escalat de productes farmacèutics” (1,5 crèdits) juntament amb “Noves metodologies en la síntesi de fàrmacs” (1,5 crèdits) que constitueixen la matèria Síntesi Industrial de Fàrmacs. Juntament amb la denominada Química *Organica Industrial proporciona una visió global de tots els aspectes que un professional es pot trobar en una indústria química o farmacèutica, des del plantejament d'un projecte, la seua materialització, el seu escalat a planta aplicant la normativa vigent fins a la seua publicació com a patent. Aquestes matèries estan fonamentades en la Indústria Farmacèutica però, com a visió global, pot aplicar-se a moltes altres branques de la Indústria.

L'assignatura “Escalat de productes farmacèutics” detalla tots els aspectes que cal valorar a l'hora de transmetre el coneixement de fabricació des d'un laboratori fins a una planta de producció; aquest coneixement, en la seua filosofia, és aplicable a qualsevol indústria que desenvolupe processos.



CONEIXEMENTS PREVIS

Relació amb altres assignatures de la mateixa titulació

No heu especificat les restriccions de matrícula amb altres assignatures del pla d'estudis.

Altres tipus de requisits

És recomanable un bon coneixement de química orgànica.

COMPETÈNCIES

2226 - M.U. en Química Orgànica

- Que els estudiants sàpiguen aplicar els coneixements adquirits i la seua capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seua àrea d'estudi.
- Que els estudiants siguen capaços d'integrar coneixements i afrontar la complexitat de formular judicis a partir d'una informació que, sent incompleta o limitada, incloga reflexions sobre les responsabilitats socials i ètiques vinculades a l'aplicació dels seus coneixements i judicis.
- Que els estudiants sàpiguen comunicar les conclusions (i els coneixements i les raons últimes que les sustenten) a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats.
- Que els estudiants posseïsquen les habilitats d'aprenentatge que els permeten continuar estudiant d'una forma que haurà de ser en gran manera autodirigida o autònoma.
- Posseir i comprendre coneixements que aportin una base o oportunitat de ser originals en el desenvolupament i / o aplicació d'idees, sovint en un context de recerca.
- Utilitzar les diferents tècniques d'exposició-oral, escrita, presentacions, panells, etc-per comunicar els seus coneixements, propostes i posicions.
- Ser capaços d'accedir a ferramentes d'informació en altres àrees del coneixement i utilitzar-les apropiadament.
- Saber plantejar seqüències sintètiques per a l'obtenció de determinats principis actius fent ús de la metodologia apresada.
- Saber participar en debats i discussions, dirigir-los i coordinar-los i ser capaços de resumir-los i extraure d'ells les conclusions més rellevants i acceptades per la majoria.
- Posseir habilitats socials, un bon nivell de comunicació oral i escrita, així com capacitat per a treballar en equip i amb persones de diferents procedències.
- Competències de gestió com ara la capacitat per a la planificació i gestió de temps i recursos, així com per a dirigir i prendre decisions.
- Ser capaços de valorar la necessitat de completar la seua formació científica, en llengües, en informàtica, assistint a conferències o cursos i/o realitzant activitats complementàries, autoavaluant l'aportació que la realització d'estes activitats suposa per a la seua formació integral.



- Coneixement d'aspectes generals de la indústria química orgànica, en particular del sector agroquímic, farmacèutic i mediambiental.

RESULTATS DE L'APRENENTATGE

Els resultats que es pretenen aconseguir amb aquesta assignatura, juntament amb les quals componen les matèries Química Orgànica Industrial són que l'alumne adquirisca una sèrie de coneixements directament relacionats amb el món de l'empresa química en general i la farmacèutica en particular amb la finalitat que pugui optar al seu accés a aquest tipus d'empreses amb el menor temps d'adaptació possible. Hui dia la formació acadèmica proporcionada a l'estudiant durant la seua formació universitària no pot escometre una sèrie d'aspectes directament relacionats amb l'empresa pel que aquesta part del màster pretén resoldre aquesta manca.

Dissenyar, seleccionar i/o desenvolupar productes i processos químics eficients (ODS 7) i que minimitzen el seu impacte sobre el medi ambient (ODS 14 i 15), aprofiten matèries primeres alternatives i generen una menor quantitat de residus (ODS 11).

DESCRIPCIÓ DE CONTINGUTS

1. Selecció de ruta

Els mètodes de síntesis de laboratori de noves molècules no són aplicables a una escala industrial en un 99% dels casos. Es detallen una sèrie de principis per a triar una nova ruta de síntesi a escala industrial.

2. Selecció de reactius

Una vegada triada una nova via de síntesi són moltes les possibilitats de desenvolupar-la variant els possibles reactius. Es descriuen detalls de com triar entre aquestes diferents possibilitats en funció de disponibilitat, perillositat, economia etc.

3. Selecció de dissolvents

L'elecció dels dissolvents en una seqüència sintètica és un dels aspectes fonamentals de la mateixa ja que, en general, són els que en més volum s'empren i, en conseqüència, els que més incidència poden tindre en els termes ambientals i de seguretat. Es detallen característiques de seguretat i de toxicitat d'un bon nombre de dissolvents. Es descriuen dissolvents molt utilitzats en el segle XX i que hui dia estan desaconsellats o prohibits per la s diferents legislacions així com alternatives segures i econòmiques a aquests.



4. Desenvolupament de la reacció

Aspectes a considerar davant el desenvolupament d'una reacció: Determinar la seguretat de la reacció, confirmar equip segur per a operacions, seleccionar l'escala, triar equivalents de tots els M.P, determinar si són necessàries condicions inertes, establir seqüència d'addició, ajustar temperatura i v d'addició, seleccionar la pressió, ajustar l'agitació i monitorar la reacció.

5. Influència de l'aigua

L'aigua és, o pot ser, la principal font de problemes en l'escalat d'una reacció. Està considerada com la impuresa més freqüent però pot ser també necessària per al normal desenvolupament d'un procés.

6. Controls en procés

Els controls en procés són indispensables per al perfecte control d'una reacció; es detallen alguns dels aspectes que es poden controlar amb els *CEP *asi com les tècniques més comunes per a dur-los a terme: Finalització de la reacció (M.P.; P.F.; o *imp.) (*CG, *HPLC, ANAR, *CCF etc.). Manteniment de nivells acceptables d'H₂O (*KF). Carregar els nivells apropiats de reactius. Controlar el pH en neutralitzacions, extraccions etc. (pH). Assegurar el desplaçament complet d'un dissolvent (T^a, *CG). Comprovar rentada completa d'un filtrat (*HPLC, pH). Assecat complet (*KF, *CG).

7. Optimització del procés

L'optimització d'un procés té molta influència en una sèrie d'aspectes: Millorar eficiència, millorar rendiment i qualitat, reduir cost, millorar productivitat i reduir residus.

Es descriuen diferents formes d'optimització, l'impacte que poden tindre els canvis, com a conseqüència de l'optimització, en els passos posteriors de la síntesi, en el perfil d'impureses del producte farmacèutic i com triar l'optimització adequada en funció del temps del qual es dispose.

8. Optimització de reaccions catalítiques

Els mateixos aspectes del punt anterior però amb reaccions catalítiques

9. Work-up

Work-*up es descriu com: Terme col·lectiu per al tractament aplicat al procés des que la reacció s'ha completat fins que el producte és aïllat.

Alguns aspectes relacionats amb el *work-*up poden ser: *quenching o tractament de la mescla de reacció per a previndre o minimitzar reaccions laterals, subministrar condicions de seguretat per al personal que ha de continuar el procés, eliminar impureses, subministrar el producte en forma convenient per a la seua purificació, neutralitzar els residus i minimitzar operacions i reactors.

S'estudiaran les operacions fonamentals en el *work-*up: *Quenching, extracció, tractament amb C actiu, filtració, concentració i desplaçament de dissolvents, desionització i eliminació de metalls, neutralització de residus, *derivatització i reactius suportats en sòlids.



10. Forma final i impureses

La forma final en què un medicament arriba al mercat és de summa importància. Per a la seua eficàcia. Aspectes a tindre en compte: Importància del procés final, formulació (comprimits), assajos d'estabilitat, degradació (oxidació, hidròlisi, *fotòlisis, reagrupament, reacció amb additius), control de la grandària de partícula, selecció del *polimorfo (òptima estabilitat, bona biodisponibilitat, facilitat de formació) i puresa i impureses (assajos toxicològics, minimitzar).

11. Anticipant i solucionant problemes

La millor forma de no tindre problemes és anticipar-se a la seua aparició. Alguns aspectes que poden ajudar-nos són: Comprendre el procés a fons, assegurar-se que és segur, discutir possibles problemes amb personal d'escalat, tindre llestos C.E.P, assegurar-se qualitat de matèries primeres, assegurar-se la disponibilitat d'equip adequat, després del procés assegurar la qualitat i discutir futures optimitzacions.

12. Síntesi quirales

Els nous medicaments són cada vegada en major número productes *quirales. Es detallen les diferents maneres d'accedir a aquests productes: Fermentació (aïllament de productes naturals -antibiòtics, *Pravastatina, *Lovastatina-; *semisintètics -*Simvastatina, penicil·lines, *cefalosporinas-), aprofitament de fonts naturals de compostos *quirales: preparació d'intermedis -*chiral *carbon *pool-, (*Enalapril, *Aztreonam, *Naproxen), separació de *racematos, cristal·lització preferent d'un *enantiómero (resolució cinètica -química o enzimàtica-, cristal·lització de *diastereoisómeros, cromatografia), síntesi asimètrica (estequiomètrica, catalítica).

13. Exemples pràctics de síntesis de fàrmacs

En aquest tema, que constitueix la segona part de l'assignatura es mostraran exemples pràctics de la síntesi i optimització de processos en la síntesi d'un fàrmac. Es contemplarà l'escalat i millora de processos des d'un punt de vista de la química verda.

**VOLUM DE TREBALL**

ACTIVITAT	Hores	% Presencial
Classes de teoria	16,00	100
Seminaris	14,00	100
TOTAL	30,00	

METODOLOGIA DOCENT

L'assignatura està plantejada perquè l'estudiant siga el protagonista del seu propi aprenentatge. Des del principi de curs els estudiants disposaran de tot el material didàctic necessari i la docència s'estructurarà de la següent manera:

- **Classes magistrals (presencials).**- En aquestes classes s'introduiran els conceptes bàsics de l'assignatura. Es fomentarà la participació activa de l'alumne mitjançant el plantejament de qüestions relacionades amb l'aplicació de conceptes i coneixements prèviament adquirits per l'alumne.
- **Seminaris.**- Aquesta activitat docent estarà dedicada a la resolució de problemes i qüestions amb la participació activa de l'estudiant.
- **Treballs.**- Addicionalment, quan el professor el considere oportú, es proposaran treballs que consistiran en l'estudi d'un cas pràctic, relacionat amb algun dels temes del programa i descrit en una publicació científica.

AVALUACIÓ

L'avaluació de l'assignatura es durà a terme d'una forma contínua per part del professor al llarg del curs i constarà dels següents apartats.

- **Avaluació directa del professor.** Un 15% de la nota procedirà de l'avaluació directa del professor en les classes teòriques i de problemes i en les tutories. En aquesta avaluació es tindran en compte diferents aspectes, entre els quals cal destacar:
 - Assistència i participació raonada i clara en les discussions plantejades.
 - Progrés en l'ús del llenguatge propi de l'assignatura.
 - Resolució de problemes i plantejament de dubtes.
 - Esperit crític.
 - Lliurament d'exercicis.



- Avaluació del treball realitzat per l'estudiant. Es tindrà en compte tant el contingut com la forma. A aquest apartat li correspondrà un 25% de la nota final.
 - Exàmens i proves escrites. Un 60% de la nota s'obtindrà a partir dels resultats de les proves escrites.
- Exàmens presencials d'estil tradicional tant de qüestions teòriques com de problemes, i de continguts relacionats amb la matèria. Aquestes qüestions i problemes seran de tal naturalesa que obliguen l'estudiant a relacionar aspectes diferents que apareguen en diferents temes de l'assignatura o també, si el professor el considera oportú, en diferents assignatures de la matèria.

REFERÈNCIES

Bàsiques

- 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

Complementàries

- 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