

**Proyectos de Plataformas Tecnológicas  
Convocatoria 2013**

**Documento Orientador para la  
PLATAFORMA DE  
SÍNTESIS ORGÁNICA**

## **Parte I - Resumen**

### **1.1.1 Justificación Resumida**

El objetivo central de esta plataforma es fortalecer en nuestro país las capacidades de síntesis orgánica para elaboración de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) en las diferentes etapas del proceso y lograr su transferencia al sector productivo. Se espera con ello incrementar la autonomía de la industria farmoquímica nacional y promover la competitividad, innovación, producción más diversificada y con alto valor agregado. Se espera también contribuir al desarrollo de nuevas drogas y sistemas terapéuticos innovadores en el país, y asegurar la provisión de principios activos y estándares a los equipos de investigación y a la industria.

En particular esta Plataforma busca fortalecer las capacidades para: diseñar rutas de síntesis originales; optimizar reacciones químicas, optimizar rutas preexistentes, desarrollar y escalar procesos de síntesis para la producción de IFAs, desarrollar métodos y validaciones analíticas, desarrollar sistemas de liberación controlada, asegurar la provisión de estándares validados a la industria introduciendo tecnologías de punta, coordinar las capacidades existentes y cubrir las brechas que se detecten, de manera de lograr desarrollar una producción nacional de IFAs en forma segura, competitiva y sustentable. En articulación con las Plataformas de Bioinformática y de Diseño Racional de Fármacos en Fase Pre-clínica se espera que esta Plataforma contribuya al desarrollo de nuevos candidatos a drogas a través del diseño y síntesis de análogos de compuestos líderes y la optimización de relaciones-estructura actividad y de los procesos de síntesis de los candidatos seleccionados de manera de producir las cantidades necesarias para los estudios pre-clínicos y clínicos.

Adicionalmente será una fuente de compuestos orgánicos para aplicaciones diversas tanto en el sector académico como productivo.

### **1.1.2 Misión**

Desarrollar proyectos innovadores y con impacto en el área de la Síntesis Orgánica.

Impulsar la innovación y el aumento de valor agregado en procesos y productos farmoquímicos y farmacéuticos.

Promover la producción local de IFAs constituyendo un referente regional en este campo.

Fortalecer la investigación en síntesis orgánica orientada a nuevos procesos y productos.

### **1.1.3 Visión**

Constituir una unidad de síntesis química abocada a la investigación, diseño y producción de compuestos orgánicos, equipada con tecnología de punta, que integre los grupos de trabajo líderes en nuestro país, y que tenga la capacidad de articular proyectos en conjunto con el sector académico y productivo.

Fortalecer la infraestructura actual adecuando las instalaciones e incorporando equipamiento de última generación en laboratorios y planta piloto.

### **1.1.4 Objetivos Generales**

- Desarrollar y fortalecer en nuestro país capacidades de investigación y desarrollo de síntesis orgánica aplicada al descubrimiento, optimización y producción de IFAs.
- Lograr la traslación de las tecnologías seguras y competitivas de síntesis orgánica al nivel productivo.
- Desarrollar y proveer productos de síntesis orgánica y de química analítica necesarios para los ensayos clínicos y para el registro de especialidades medicinales exigidos por las normativas establecidas por las autoridades regulatorias.
- Generar nuevas capacidades en el país para el desarrollo de nuevas drogas tanto en relación

a la formación de recursos humanos como en el establecimiento de instalaciones físicas (laboratorios y planta piloto).

- Coordinar y fortalecer las capacidades existentes de síntesis orgánica en nuestro país.
- Coordinarse con las instituciones e iniciativas de nuestro país en lo referido a la síntesis orgánica.

### 1.1.5 **Objetivos Específicos**

1. Desarrollar en nuestro país capacidades de investigación y desarrollo en síntesis orgánica aplicada al descubrimiento, optimización y producción de IFAs. En particular y de manera no excluyente:

- 1a. Prestar servicios de diseño de rutas de síntesis orgánica originales u optimizadas destinadas a la elaboración de IFAs, ya sea principios activos nuevos o genéricos.
- 1b. Acondicionar una planta piloto de síntesis orgánica destinada al escalado, optimización de procesos y producciones de IFAs y candidatos a drogas, que opere bajo los estándares de calidad adecuados.
- 1c. Establecer una unidad de química analítica abocada al control de procesos y productos.
- 1d. Constituir una unidad de referencia en la provisión de estándares al sector público y privado que les permitan cumplir con los requerimientos regulatorios vigentes.

2. Colaborar al desarrollo de medicamentos más eficaces a través del diseño de sistemas de liberación y transporte de principios activos.

3. Desarrollar programas de formación y capacitación de RRHH especializados en síntesis orgánica, desarrollo analítico y diseño de sistemas de liberación controlada orientado a la producción farmacéutica y farmacoquímica.

4. Generar un ámbito de interacción entre grupos de investigación especializados en síntesis orgánica y grupos de investigación biomédica y clínica orientados a la industria farmacéutica.

5. Diseñar una estrategia de integración complementaria con las Plataformas Desarrollo Racional De Fármacos En Fase Pre-Clínica, de Bioinformática y de Materiales para contribuir al desarrollo de nuevas drogas.

6. Identificar en las drogas de producción nacional de interés sanitario oportunidades de mejora en sus procesos de productivos de manera de contribuir al desarrollo de procesos más seguros, eficaces y competitivos como así también al aseguramiento de su provisión adecuada.

7. Proveer compuestos orgánicos al sector biomédico, farmoquímico y farmacéutico tanto público como privado del país, así como también para aplicaciones tecnológicas diversas.

## **Parte II - Desarrollo**

### 1.1.6 **Justificación**

La síntesis orgánica es una disciplina que ha existido por más de un siglo y que sin embargo sigue evolucionando y presentando nuevos desafíos.

La obtención de compuestos orgánicos mediante síntesis química es una actividad central para una gran variedad de aplicaciones tecnológicas en campos tan variados como el farmacéutico, agroquímico, el desarrollo de materiales electrónicos, entre otros. Es por eso que la investigación dirigida a la obtención de nuevos compuestos orgánicos, junto con el desarrollo de metodologías sintéticas novedosas, es un campo muy activo tanto en el ámbito académico como el productivo.

Esta disciplina requiere de la participación de recursos humanos altamente calificados. Una vez planteado el desafío de obtener un nuevo compuesto, el químico orgánico debe poner en juego todos sus conocimientos sobre los métodos sintéticos disponibles, los principios teóricos subyacentes a las reacciones empleadas, y las técnicas analíticas y separativas adecuadas.

El mercado de medicamentos presenta una gran diversidad de productos y necesidad de innovación permanente. La síntesis orgánica es una herramienta central en el proceso de producción de IFAs participando en todas las etapas de dicho proceso: la síntesis orgánica no sólo es la herramienta esencial para hallar candidatos potenciales a nuevas drogas sino

también para el diseño y evaluación subsecuentes de caminos sintéticos eficientes, seguros reproducibles y económicos que lleven a la producción de las nuevas drogas.

La industria farmacéutica argentina constituye una de las cadenas de valor más relevantes dentro de la trama industrial tanto en términos de su participación en el Valor Agregado de la industria (5%) como de su Valor Bruto de Producción. Este sector- de amplia trayectoria en el país y con una presencia muy importante de empresas nacionales- ha transitado desde 2003 un sendero evolutivo caracterizado por el crecimiento de la producción, el empleo y la productividad: entre 2003 y 2011, el sector creció un 153% en producción, un 252% en la facturación y un 191% en exportaciones, llegando al récord en 2011 de US\$ 923 millones. En Argentina existen 230 laboratorios, 53% de los mismos de capital nacional. Además hay 110 plantas fabricantes de medicamentos, 85% de las cuales son de capitales nacionales<sup>1</sup>.

Esta industria es intensiva en I+D, centrándose en la innovación de producto y/o proceso, principalmente en la formulación y administración de medicamentos.

Sin embargo en nuestro país la proporción de gastos en actividades innovadoras se encuentra debajo de la media internacional<sup>2</sup>.

En términos generales puede afirmarse que la producción local de IFAs para la formulación de productos farmacéuticos está fuera de las capacidades de las empresas nacionales del sector. Hoy los IFAs provenientes de la industria farmoquímica son mayormente importados (China e India) y sólo se producen en pocas empresas a nivel local.

Uno de los objetivos centrales de la Plataforma es desarrollar y fortalecer en nuestro país las capacidades para producción de IFAs. Actualmente existen capacidades parciales en esta disciplina a nivel nacional, tanto en el ámbito público como privado. Una falencia importante es la ausencia de una planta piloto en condiciones de realizar escalados y pequeñas producciones de IFAs que permita promover la producción nacional de los mismos, realice pequeñas producciones de drogas críticas para el tratamiento de enfermedades de alto impacto en la salud de la población, y provea compuestos que cumplan con los estándares de calidad para realizar ensayos clínicos.

Respecto de la optimización y escalado de los procesos de síntesis, el desarrollo del proceso productivo de IFAs es una actividad de alto riesgo ya que se debe contratar personal altamente especializado, insume tiempo de desarrollo y aún así, incluso en los casos de copia una patente vencida, el proyecto puede fracasar.

Pocas empresas del sector disponen de recursos humanos especializados e instalaciones capaces de llevar adelante proyectos de investigación y desarrollo para la producción local de IFAs. Muchas de estas capacidades existen en el sector académico pero no es habitual la conexión entre ambos sectores. Esto evidencia la necesidad de crear un ámbito que permita conectarlos para contribuir a la transformación de descubrimientos en productos innovadores y promover la producción regional de IFAs.

Otro ámbito de desarrollo es el de las formulaciones farmacéuticas novedosas y no convencionales, campo que en los últimos años experimentó significativos avances por la posibilidad de lograr productos más eficaces y con menores efectos colaterales. Así se han desarrollado y comercializado numerosas formulaciones que hoy en día superan en eficacia y seguridad a las convencionales, como por ejemplo la doxorubicina liposomal, que carece de los efectos cardiotoxicos del citostático administrado en una formulación convencional.

En efecto el desarrollo de los sistemas de liberación controlada trae aparejadas numerosas ventajas, incluso beneficios comerciales y regulatorios, ya que las compañías que pueden patentar nuevas formas farmacéuticas a partir de IFAs con patentes de obtención vencidas. Adicionalmente estos sistemas farmacológicos no convencionales, como los liposomas y las

---

1 Ministerio de Industria. Presidencia de la Nación. Crecen las inversiones en el sector farmacéutico que apuesta a la innovación y la transferencia tecnológica. <http://www.industria.gob.ar/?p=13164> (accedido setiembre 2012)

2 Centro de Estudios para la Producción. Ministerio de Industria. Presidencia de la Nación. "La industria farmacéutica en la Argentina goza de buena salud", 2008. [http://www.cep.gov.ar/descargas\\_new/panorama\\_sector\\_industria/estudios\\_del\\_sec\\_ind/2008/informe\\_sector\\_farmac\\_351utico\\_vf.pdf](http://www.cep.gov.ar/descargas_new/panorama_sector_industria/estudios_del_sec_ind/2008/informe_sector_farmac_351utico_vf.pdf) (Accedido setiembre 2012)

microesferas biodegradables, resultan más rápidamente registrables, ya que se cuenta con toda la información preclínica y clínica del IFA. De hecho en algunos casos la incorporación de la sustancia activa al sistema de liberación es considerada como un cambio de excipiente.

Las tecnologías involucradas en el desarrollo y caracterización de estas formulaciones presentan una cierta complejidad, en parte por el gran número de variables a tener en cuenta. Los principales avances en los sistemas de liberación controlada provienen de países desarrollados, ya sea de grupos de I+D de empresas privadas o del ámbito académico que trabajan subcontratados por las empresas interesadas.

El inconveniente para los países en vías de desarrollo es que estos productos innovadores deben mayoritariamente importarse y generalmente a costos elevados. Existen algunas empresas farmacéuticas nacionales que han comenzado a incursionar en la fabricación de estos productos, pero su obtención requiere de RRHH con conocimientos en las tecnologías específicas y muchas veces requieren el soporte de grupos de I+D formados en la temática. Por lo tanto, el fortalecimiento de un área que pueda ofrecer desarrollos de sistemas de liberación controlada y eventualmente escalarlos es una oportunidad única para estas empresas que ya están incursionando en este mercado innovador y otras potencialmente interesadas. El hecho de integrar esta facilidad en una plataforma de síntesis orgánica permitiría ofrecer no sólo la síntesis de IFAs sino también su incorporación en estas formulaciones. Cabe aclarar que el desarrollo de sistemas de liberación controlada involucra tecnologías, como la micro/nanoencapsulación o los procesos coloidales, que pueden tener numerosas aplicaciones además de las farmacéuticas. De esta forma, la oferta tecnológica podría alcanzar otras industrias como la alimenticia, cosmética, agroquímica, etc., lo cual contribuiría al desarrollo tecnológico de otros sectores.

De la misma forma es importante señalar que la producción de compuestos orgánicos a través de su síntesis no es sólo importante para el sector farmoquímico y farmacéutico sino que presenta numerosas aplicaciones. Entre ellas se destacan sectores tradicionales como el agroquímico, el veterinario, la industria de alimentos y colorantes, y aplicaciones innovadoras en el campo de la nanotecnología y ciencia de los materiales. En este sentido la Plataforma de Síntesis Orgánica apunta también a abastecer los requerimientos de otros sectores que lo requieran.

#### **1.1.7 *Cómo puede intervenir la Plataforma para fortalecer la innovación y el desarrollo en los sectores productivos?***

La implementación de esta plataforma busca mejorar la competitividad de distintos sectores promoviendo la innovación y facilitando una producción diversificada y de mayor valor agregado y constituyendo un ámbito de vinculación tecnológica.

La plataforma buscará cubrir las necesidades del sector productivo de recursos humanos altamente calificados y de infraestructura requeridos para realizar proyectos tecnológicos innovadores vinculados con la síntesis orgánica.

De manera simplificada, el descubrimiento y la producción de IFAs comprenden las siguientes etapas:

**1. Descubrimiento de candidatos bioactivos** (compuestos líderes): Es la etapa de descubrimiento de una molécula novedosa con una actividad biológica potente que la convierta en candidata para el desarrollo de una nueva droga. La estrategia tradicional es el aislamiento de compuestos nuevos a partir de fuentes naturales. En las últimas décadas se desarrollaron metodologías de síntesis combinatoria y paralela que permiten obtener de manera eficiente Bibliotecas de Compuestos (Quimiotecas) como punto de partida para el testeo de la actividad biológica. Actualmente, estas estrategias se complementan con metodologías computacionales (p. ej. screening virtual)

**2. Etapa de Química Medicinal:** Permite optimizar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los compuestos líderes descubiertos mediante modificaciones de sus estructuras. Puede requerir también el empleo de métodos computacionales (relaciones estructura- actividad, modelado molecular) y el desarrollo de nuevos métodos de síntesis para

cada tipo de estructura. A esta altura suelen protegerse los resultados mediante patentamientos.

**3. Investigación de proceso:** Esta etapa y las subsiguientes se aplican tanto para el desarrollo de nuevos fármacos como al de fármacos con patentes vencidas.

El objetivo de esta etapa es optimizar la química de la ruta sintética seleccionada, luego de comparar varias rutas posibles. El proceso desarrollado en esta etapa puede no ser utilizado luego en producción pero debe proveer de suficiente IFA para abastecer los asuntos regulatorios y ensayos clínicos.

**4. Desarrollo de proceso:** una vez seleccionada la ruta sintética que se llevará a producción, la misma se optimiza como un todo y también cada paso por separado.

Esta etapa comienza en el laboratorio (hasta máximo 500 g-1 kg) y se continúa en la Planta Piloto (2 a 50 kg). El principal objetivo es lograr un proceso que pueda ser usado en la planta de producción (escala 100 Kg- 1 Ton). Idealmente el proceso se optimiza respecto de eficiencia de costo, rendimientos, simpleza operacional, seguridad, calidad de producto, reproducibilidad y sustentabilidad entre otras características.

**5. Proceso de Manufactura en planta:** Luego de la etapa de escalado y validación ya es posible producir el nuevo principio activo en escala industrial. Esta etapa puede ser abordada actualmente por varias empresas nacionales de distinta envergadura.

Es decir en prácticamente todas las etapas del proceso se requiere de investigación en síntesis orgánica. En los comienzos más orientada a la investigación de transformaciones nuevas, y luego más aplicada a la optimización de procesos. A medida que el trabajo avanza, los ingenieros van tomando mayor protagonismo (planta piloto y planta de producción), pero siempre en un trabajo interdisciplinario con los químicos sintéticos y analíticos.

La actividad de la Plataforma se orientará principalmente a las etapas 3, 4 y 5. En colaboración con las Plataforma de Desarrollar Racional de Fármacos en Fase Pre-Clínica y con la de Bioinformática se propone fortalecer la investigación y desarrollo relativas a las etapas 1 y 2.

También el desarrollo de IFAs requiere de otros procesos de investigación y desarrollo relacionados:

Uno de ellos es la **síntesis de estándares de impurezas y metabolitos**, que se utilizan para el control de calidad, y son requeridos por las empresas farmacéuticas para cumplir con aspectos regulatorios y disponer de estándares para el control de procesos y producto. Muchas veces las impurezas requieren un desarrollo sintético propio para poder ser obtenidas que se encuentra fuera del alcance de las empresas. La plataforma apunta a cubrir estas necesidades realizando los desarrollos y validaciones analíticas pertinentes de manera de garantizar la ausencia de impurezas no deseadas en la producción de IFAs, y garantizar la pureza necesaria de intermediarios.

Otra línea de **investigación y desarrollo son los sistemas de liberación controlada**, que se utilizan para diseñar estrategias alternativas a fines de mejorar los efectos terapéuticos de los fármacos disminuyendo la toxicidad. Se trata de incorporarlos en sistemas de liberación controlada (SLC), lo que se conoce como "fármacos viejos en nuevas formulaciones" y que suele aplicarse a fármacos descartados por sus efectos adversos o su baja solubilidad. En la mayoría de los casos los sistemas de liberación empleados son particulados. Existen algunos que han sido exitosamente comercializados, como los liposomas, mientras que otros se encuentran en etapas experimentales, como por ejemplo las nanopartículas poliméricas. En la obtención de estos sistemas suelen estar involucradas numerosas variables, por lo tanto la optimización de la obtención de estos sistemas requiere el empleo de diseños experimentales que permitan combinar las variables de proceso para estudiar eficientemente su efecto sobre

las variables de respuesta. El proyecto apunta a fortalecer estas capacidades y a incorporar estrategias de diseño de experimentos para lograr los objetivos minimizando el número de ensayos.

Dentro del contexto descrito, se plantea la integración de una unidad especializada en **técnicas computacionales** que contribuirá en las distintas etapas, por ejemplo en el estudio de mecanismos de reacción con el objeto de optimizar la eficiencia de los procesos.

Es importante destacar que en el año 2012 el Ministerio de Ciencia y Tecnología asignó un financiamiento a una Plataforma de Desarrollo Racional De Fármacos En Fase Pre-Clínica, que tiene entre sus objetivos la generación a nivel local de un marco tecnológico multidisciplinario de oferta servicios para los sectores público y privado en las áreas de química combinatoria, biología estructural y bioensayos celulares, tendientes a generar bibliotecas de compuestos de interés terapéutico para identificar posibles candidatos a drogas. Estas actividades se enmarcan en las dos primeras etapas del proceso descrito para el desarrollo de nuevos IFAs. En este sentido, la plataforma de síntesis orgánica podrá articularse con la Plataforma de Desarrollo Racional De Fármacos En Fase Pre-Clínica ya que completaría las etapas más avanzadas hacia el desarrollo de nuevas drogas. En cuanto a las etapas tempranas, se potenciarán y complementarán las estrategias de síntesis de quimiotecas y el uso de técnicas computacionales llevadas a cabo en cada plataforma.

A través de los servicios que ofrecerá la plataforma se brindará apoyo al sector privado para aumentar su capacidad de producción de IFAs conocidos y nuevos mediante la incorporación de procesos eficientes y sustentables. Al sector público, asegurando la provisión de moléculas no comerciales necesarias para avances en el conocimiento de procesos biológicos, estudios clínicos y áreas diversas que requieran de la disponibilidad de nuevos compuestos orgánicos. También constituirá una herramienta para la producción de IFAs para el tratamiento de enfermedades de alto impacto para la salud de la población, facilitando el acceso de los mismos a la población.

Finalmente, la plataforma pretende funcionar como un ámbito de transferencia de conocimiento y tecnología que coordine las capacidades preexistentes y complete las brechas entre ellas de manera de contribuir al desarrollo de nuevos productos y procesos.

### 1.1.8 **Qué fortalecer y cómo?**

En nuestro país varios actores del ámbito público poseen en conjunto las capacidades necesarias para participar de este proceso:

- Equipos de investigación especializados en síntesis de compuestos de interés biológico en todas las etapas de la química medicinal.
- Equipos de investigación especializados en desarrollo de metodologías para generar familias de compuestos con alta diversidad estructural como fuente de moléculas bioactivas y por lo tanto con experiencia descubrimiento de drogas líderes y química medicinal, incluyendo los grupos que conforman la Plataforma de Desarrollo Racional de Fármacos en Fase Pre-Clínica.
- Grupos de modelado molecular, incluyendo la Plataforma de Bioinformática
- Equipos de desarrollo analítico
- Equipos de investigación en Sistemas de Liberación Controlada, incluyendo la Plataforma de Materiales.

A los fines de esta Plataforma se considera necesario la articulación de estos grupos de investigación, y la consolidación de las capacidades de los Recursos Humanos en esta área, así como también la vinculación con el sector productivo.

Desde el punto de vista estructural, el actual proyecto se propone ampliar las capacidades existentes, a los fines de atender la demanda no satisfecha actualmente: por un lado acondicionamiento y equipamiento de una planta piloto que opere bajo estándares adecuados para la producción de IFAs.

Por otro lado acondicionamiento y equipamiento de laboratorios de: síntesis, sistemas de liberación controlada y química analítica para cuantificación e identificación de intermedios y productos.

### Parte III - Servicios a desarrollar

La propuesta de esta Plataforma se orienta al desarrollo de los siguientes servicios:

- Desarrollo de nuevos procesos de síntesis de IFAs a escala laboratorio y piloto:
  - Desarrollo de procesos sintéticos originales.
  - Optimización de procesos sintéticos.
  - Escalado de procesos sintéticos (1 a 10 kg).
  - Síntesis de estándares de impurezas de procesos o metabolitos de drogas.
  - Asesoramiento en diseño de rutas sintéticas originales.
  - Desarrollo de métodos analíticos para identificar y cuantificar IFAs.
  - Determinación de pureza y estabilidad.
  - Análisis del perfil de impurezas resultantes de procesos sintéticos.
  - Validación y transferencia de métodos analíticos a los productores de IFAs.
  
- Desarrollo de sistemas de liberación de fármacos: emulsiones parenterales, liposomas y microesferas:
  - Diseño y obtención de sistemas de liberación de IFAs.
  - Desarrollo de metodologías de caracterización específicas para cada sistema.
  - Escalado de procesos de obtención de sistemas de liberación.
  - Diseño experimental y optimización de procesos.
  - Determinación de perfiles de liberación de fármacos.
  
- Síntesis de compuestos orgánicos en escala laboratorio para distintas aplicaciones.
- Producción de candidatos a drogas para estudios clínicos y pre-clínicos.
- Estudio y racionalización de reacciones químicas.
- Formación de Recursos Humanos en el área de Síntesis Orgánica orientada a la industria farmacéutica y farmoquímica.
  
- En articulación con la Plataforma de Desarrollo Racional De Fármacos En Fase Pre-Clínica y la Plataforma de Bioinformática:
  - Diseño y Síntesis de análogos de compuestos líderes.
  - Síntesis de Bibliotecas de Compuestos por reacciones multicomponente.
  - Diseño racional de drogas por modelado molecular.
  - Optimización de relaciones estructura-actividad.