



**FACULTAT DE
FARMÀCIA**





U
UNIVERSITAT DE BARCELONA
B

DISSENY DE FÀRMACS



**Curs
2008-09**

Ensenyament de Farmàcia

 UNIVERSITAT DE BARCELONA 	Pla docent de l'assignatura DISSENY DE FÀRMACS
--	---

Dades generals de l'assignatura

Nom de l'assignatura: Disseny de Fàrmacs

Codi de l'assignatura: 243155

Curs acadèmic: 2008-2009

Coordinació: JOSEFINA QUIRANTE SERRANO

Departament: Dept. Farmacologia i Química Terapèutica

Crèdits: 6



Recomanacions

Per desenvolupar correctament l'assignatura seria útil que els alumnes tinguessin coneixements bàsics de química orgànica, bioquímica i química farmacèutica.

Competències que es desenvolupen en l'assignatura

L'assignatura s'adreça a estudiants de Farmàcia (o altres llicenciatures com ara Química o Biologia) que tinguin coneixements bàsics de química (química orgànica, bioquímica i química farmacèutica) i que estiguin interessats en l'estudi de les metodologies implicades en el disseny i el desenvolupament de noves molècules bioactives d'interès terapèutic.

Objectius d'aprenentatge de l'assignatura

Referits a coneixements

- Adquirir una visió global de les diferents metodologies que la indústria farmacèutica aplica actualment per dissenyar i desenvolupar nous fàrmacs -des de la identificació de noves entitats químiques fins al registre-, sent conscient de la multidisciplinarietat d'aquesta àrea tan complexa d'investigació.
- Conèixer la implicació que tenen en el disseny de nous fàrmacs àrees de treball tan diverses com la genòmica, la proteòmica, la farmacocinètica o la quimioinformàtica, entre d'altres.
- Assimilar la utilitat de la síntesi combinatòria en l'obtenció de diversitat molecular, així com el valor predictiu de la metodologia QSAR i l'abast del disseny de fàrmacs assistit per ordinador (CADD).
- Adquirir una idea bàsica i general dels processos implicats des de la identificació d'un fàrmac candidat fins al registre.

Blocs temàtics de l'assignatura

Bloc 1 Aspectes generals del disseny i l'optimització de fàrmacs

1 Etapes implicades en el desenvolupament d'un fàrmac.

Necessitats i dificultats en el desenvolupament de nous fàrmacs. Fàrmacs d'imitació (me too drug) i fàrmacs orfes. Identificació de noves dianes biològiques. Models (HIT) i candidats (LEAD). Raons de fracàs en el desenvolupament de fàrmacs: importància de l'ADME. Recerca de les «propietats del fàrmac»: regles de Lipinski.

2 Estratègies en la recerca de nous candidats I.

Optimització de fàrmacs ja existents: còpies terapèutiques. Cribratge (screening) sistemàtic: cribratge extensiu, cribratge a l'atzar i cribratge d'alt rendiment (HTS). Explotació de la informació biològica. Aïllament de productes naturals. Aproximació racional al disseny de nous fàrmacs. Exemples representatius.

3 Estratègies en la recerca de nous candidats II

Aproximacions basades en la biologia molecular. Biotecnologia de fàrmacs: producció de proteïnes terapèutiques. Genòmica: teràpies gèniques. La química combinatòria com a eina en la recerca de diversitat molecular.

Disseny de fàrmacs assistit per ordinador. Recerca en bases de dades. Cribratge virtual; anàlisi del farmacòfor i docking. El paper de la quimioinformàtica en el desenvolupament de fàrmacs.

4 Disseny de fàrmacs per modulació de la seva farmacocinètica.

Reaccions de biotransformació. Selectivitat en el metabolisme.

Coneixements bàsics per al desenvolupament de fàrmacs segurs. Promoció del metabolisme no oxidatiu. Supressió del metabolisme. Disseny de fàrmacs per bioactivació: profàrmacs i bioprecursors. Finalitats del disseny: modulació del pas a través de membranes i distribució selectiva.

Macromolècules transportadores de fàrmacs.

Bloc 2 Metodologies clau en la identificació i l'optimització d'un fàrmac candidat

5 La química combinatòria en el descobriment de nous fàrmacs.

Concepte i principi de la síntesi combinatòria. Quimio-teques. Síntesi en fase sòlida. Mètodes de generació de biblioteques combinatòries. Química combinatòria en dissolució. Identificació dels components actius. Codificació o automatització.

6 Relacions estructura-activitat qualitatives i quantitatives (QSAR, quantitative structure activity relationships).

Optimització de l'estructura d'un prototipus: criteris de modificació molecular. Mètode extratermodinàmic: mètode de Hansch, mètode de Free-Wilson. Mètodes semiquantitatius: mètode de Topliss. Diagrama de Craig. 3D-QSAR.

7 Disseny de fàrmacs assistit per ordinador (CADD): modelització molecular.

Gràfics moleculars. Química computacional: mecànica quàntica (mètodes ab initio i semiempírics) i mecànica molecular. Propietats que es calculen.

Optimització geomètrica: concepte de mínim local. Determinació de l'estructura 3D de les proteïnes: cristal·lografia de raigs X. Modelització de l'homologia de proteïnes. Disseny directe: disseny basat en l'estructura del receptor. Disseny indirecte: disseny basat en el lligand. Exemples representatius.

Bloc 3 Del fàrmac candidat al registre

8 Estratègies del desenvolupament de nous fàrmacs en la indústria farmacèutica.

Participants externs i interns. Criteris de GO/NO GO. Marc legal. Guidelínes.
Bones pràctiques (GXP).

9 Preclínica.

Farmacologia de desenvolupament i de seguretat. Toxicologia.

Farmacocinètica i toxicocinètica. Relacions PK/PD. Galènica. Fabricació de matèries primeres (API).

10 Aspectes generals del desenvolupament clínic.

Registres. Altres implicats: CRO, project management.

Programa de classes pràctiques

- Introducció a la bibliografia en química: a) Aspectes generals sobre bases de dades, fonts d'informació primàries, patents, catàlegs, etc. b) Maneig del Chemical Abstracts: manual i en línia (SciFinder Scholar). c) Maneig d'altres fonts bibliogràfiques: Science Citation Index, Beilstein, Scopus, etc. (visita guiada a la biblioteca de Farmàcia/Química)
- Recerca bibliogràfica: a) Recerca de la bibliografia publicada per a un fàrmac determinat, en relació amb el disseny, el mecanisme d'acció, l'activitat farmacològica, la síntesi orgànica, les patents, etc. b) Presentació resumida de la documentació obtinguda sobre aquest fàrmac (aula d'informàtica)
- Elaboració d'una relació QSAR sobre una sèrie de fàrmacs, utilitzant un programa d'anàlisi de regressió múltiple elaborat en el Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, per obtenir una equació matemàtica que ens relacioni la potència d'aquests compostos amb les seves propietats fisicoquímiques (aula d'informàtica)
- Modelització molecular: utilització del programa Chem Sketch (ACD-Lab) i el programa Chem Office (ChemDraw/Chem3D) per representar molècules en 3D, portar a terme l'optimització geomètrica de les molècules, calcular algunes de les propietats, etc. Es tractarà de donar a l'estudiant una idea general de l'abast d'aquesta metodologia en l'obtenció de nous prototips (aula d'informàtica)
- Experiències en CADD. Presentació a càrrec de professionals de la indústria farmacèutica nacional i internacional sobre el seu treball o investigació en el camp del disseny de fàrmacs assistit per ordinador

Metodologia i organització general de l'assignatura

Els continguts del programa docent es desenvolupen en classes teòriques (3 crèdits) i classes pràctiques (1,5 crèdits).

Les classes teòriques (3 crèdits) s'imparteixen amb l'ajuda de diapositives i els alumnes en poden disposar d'una còpia abans de la projecció. En aquestes classes teòriques -que consten d'un nombre restringit d'estudiants, atès el caràcter optatiu de l'assignatura- es fomenta sistemàticament la participació de l'alumnat i es desenvolupa el «programa de classes teòriques» segons els tres blocs temàtics establerts anteriorment.

Les classes pràctiques (5 sessions) pretenen familiaritzar l'alumnat amb les tècniques següents: 1) maneig de la bibliografia química; 2) ús de programes informàtics elaborats expressament per dur a terme anàlisis QSAR i 3) manipulació de programes comercials senzills de modelització molecular. Finalment, la col·laboració de professionals de la indústria farmacèutica que aporten la seva experiència en l'àmbit CADD permet que l'alumnat adquireixi una idea aproximada de l'abast d'aquests mètodes en el disseny de fàrmacs.

Avaluació acreditativa dels aprenentatges de l'assignatura

L'avaluació de l'assignatura es durà a terme mitjançant un examen final escrit, que tindrà lloc en les dates que determini el Consell d'Estudis, en el que es valorarà el rendiment de l'alumne respecte al programa de les classes teòriques i que constituirà el 70% de la nota final. Els exàmens seran mixtes: preguntes curtes conceptuals, exercicis d'aplicació dels coneixements i preguntes de tipus test (vertader o fals).

L'aprofitament de les classes pràctiques per part de l'alumne constituirà el 15% de la nota final i s'avaluarà mitjançant un treball bibliogràfic i exercicis corresponents a cada pràctica. També es valorarà l'assistència i participació a la conferència.

La qualificació del 15% que resta de la nota final la farà el professor en base a: 1) controls periòdics, 2) participació activa a classe i 3) altres activitats que cada

professor consideri oportú.

Fonts d'informació bàsiques de l'assignatura

Libres

- PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 2a ed. Oxford: Oxford University Press, 2005. ↵
- RANG, H. P. *Drug Discovery and Development; Technology in Transition*. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
- KROGSGAARD-LARSEN, P. (ed.). *Textbook of Drug Design & Discovery*. 3 ed. Amsterdam: Harwood Academic, 2002. ↵
- WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3a ed. London: Academic Press, 2008. ↵
- AVENDAÑO, C. *Introducción a la química farmacéutica*. 2a ed. Madrid: McGraw-Hill; Interamericana, 2001. ⇆
- SILVERMAN, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design*. San Diego: Academic Press, 2004. ↵
- THOMAS, G. *Medicinal Chemistry. An introduction.*, 2a ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2007. ↵
- KING, F. D. (ed.) *Medicinal Chemistry, Principles and Practice*, 2a ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2002 ⇆
- SCHNEIDER G., BARINGHAUS K-H, *Molecular Design. Concepts and Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2008

Pàgina web

- Food and Drug Administration. Disponible a: ↵
- Sociedad Española de Química Terapéutica. Disponible a: ⇆
- Glossary of Medicinal Chemistry. Disponible a: ⇆
- The Protein Data Bank. Disponible a: ↵
- Virginia University, Department of Medicinal Chemistry. Disponible a: <http://www.phc.vcu.edu/othercoolsites.html> ⇆
- Drug Bank. Disponible a: ↵
- Drugs. Disponible a: ⇆

Text electrònic

- Molecular Conceptor 2: Medical Chemistry & Drug Design Courseware. Versió 2.3. Sinergix, Jerusalem, 2005. ⇨

