



FACULTAT DE
FARMÀCIA

0/14



UNIVERSITAT DE BARCELONA



DISSENY DE FÀRMACS



Curs
2006-07

Ensenyament de Farmàcia



**ENSENYAMENT DE FARMÀCIA
PLA D'ESTUDIS 2002**

ASSIGNATURA		DISSENY DE FÀRMACS
DEPARTAMENT		Farmacologia i Química Terapèutica
ÀREA DE CONEIXEMENT		Química Orgànica
SEMESTRE DE DOCÈNCIA		5è semestre
CRÈDITS (TEÒRICS + PRÀCTICS)		6,0 (4,5T + 1,5P)
TIPUS		Optativa
CRÈDITS ECTS	Hores de treball d'activitats presencials	60 h
	Hores de treball dirigides	—
	Hores d'aprenentatge autònom	100 h
	Hores d'activitat d'avaluació	2 h
	Hores totals de treball de l'alumne/a	162 h



1. INTRODUCCIÓ

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.

2. OBJECTIUS

Generals. L'estudiant ha d'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.

Específics. L'estudiant ha de 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. Ha d'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). Finalment l'estudiant ha d'adquirir una idea bàsica i general dels processos implicats des de la identificació d'un fàrmac candidat fins al registre.

3. PROGRAMA

El programa de les classes teòriques es presenta dividit en tres blocs temàtics:

- I. Aspectes generals del disseny i l'optimització de fàrmacs.
- II. Metodologies clau en la identificació d'un fàrmac candidat.
- III. Del fàrmac candidat al registre.

Bloc I. Aspectes generals del disseny i l'optimització de fàrmacs

Contingut

I.1. *Etales 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.

I.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.

1.3. *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 quimiinformàtica en el desenvolupament de fàrmacs.

1.4 *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.

Objectius

L'estudiant ha d'assimilar el procés general de desenvolupament de nous fàrmacs i conèixer les metodologies implicades en la identificació d'un fàrmac candidat: aïllament de productes naturals, HTS, química combinatòria, CADD, genòmica i proteòmica, quimiinformàtica, etc. L'estudiant ha d'assumir que els coneixements sobre el mecanisme molecular dels fàrmacs constitueixen la base per al disseny racional de noves molècules. Finalment, s'ha de familiaritzar amb l'aplicació dels conceptes del metabolisme al disseny de nous fàrmacs, que exerceixen la seva acció a través de reaccions metabòliques de bioactivació.

Fons d'informació

AVENDAÑO, C. *Introducción a la química farmacéutica*. 2a ed. Madrid: McGraw-Hill; Interamericana, 2001.

BLEICHER, K. H.; BÖHM, H.-J.; MÜLLER, K.; ALANINE, A. I. «Hit and lead generation: beyond high- throughput screening». *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, pàg. 369-378.

KING, F. D. *Medicinal Chemistry. Principles and Practice*. 2a ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2002.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 3a ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.

SILVERMAN, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design*. San Diego: Academic Press, 2004.



THOMAS, G. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, 2003.

WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 2a ed. London: Academic Press, 2003.

WOLFF, M. E. (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery*. 5 vol. 5a ed. New York: Wiley-Interscience, 1996-97.

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

Contingut

II.1. *La química combinatòria en el descobriment de nous fàrmacs*. Concepte i principi de la síntesi combinatòria. Quimiotèques. Síntesi en fase sòlida. Mètodes de generació de biblioteques combinatòries. Química combinatòria en dissolució. Identificació dels components actius. Codificació o automatització.

II.2. *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.

II.4. *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.

Objectius

L'estudiant ha d'entendre el paper de la química combinatòria com a eina en l'obtenció de diversitat molecular per a la identificació de nous prototips. Ha d'assimilar el concepte i l'aplicació de la metodologia QSAR en el disseny i l'optimització d'un cap de sèrie, des del mètode clàssic de Hansch i alternatius fins als nous mètodes 3D-QSAR. D'altra banda, l'estudiant ha de conèixer el concepte i després l'abast de la modelització molecular com a eina en el CADD. S'haurà de familiaritzar amb els diferents mètodes per calcular l'estructura i les propietats de les molècules i saber diferenciar entre les dues grans estratègies de disseny de fàrmacs —directe i indirecte— i també conèixer la utilitat de les bases de dades de molècules definides en 3D, etc.

Fonts d'informació

KING, F. D. *Medicinal Chemistry. Principles and Practice*. 2a ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2002.

KROGSGAARD-LARSEN, P. (ed.). *Textbook of Drug Design & Discovery*. 3a ed. Amsterdam: Harwood Academic, 2002.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 2a ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

SCHNEIDER, G.; FECHNER, U. «Computer-Based *de novo* Design of Drug-Like Molecules». *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005, 4, pàg. 649-663.

THOMAS, G. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, 2003.

WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 2a ed. London: Academic Press, 2003.

Bloc III. Del fàrmac candidat al registre

III.1. *Estratègies del desenvolupament de nous fàrmacs en la indústria farmacèutica*. Participants externs i interns. Criteris de GO/NO GO. Marc legal. *Guidelines*. Bones pràctiques (GXP).

III.2. *Preclínica*. Farmacologia de desenvolupament i de seguretat. Toxicologia. Farmacocinètica i toxicocinètica. Relacions PK/PD. Galènica. Fabricació de matèries primeres (API).

III.3. *Aspectes generals del desenvolupament clínic*. Registres. Altres implicats: CRO, *project management*.

Objectius

L'estudiant ha de conèixer els passos que seguirà un fàrmac candidat des de la seva identificació fins al registre. Això li permetrà tenir una visió més ampla del procés de desenvolupament de nous fàrmacs, que fins i tot en pot condicionar el disseny. L'estudiant s'ha de familiaritzar amb l'estratègia de desenvolupament i el vocabulari específic d'aquest procés pluridisciplinari.

Fonts d'informació

DICKSON, M.; GAGNON, J. P. «Key factors in the rising cost of new drug discovery and development». *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004, 3, pàg. 417-429.

PRITCHARD, J. F.; JURISMA-ROMEY, M.; REIMER, M. L. J.; MORTIMER, E.; ROLFE, B.; CAYEN, M. N. «Making better drugs: decision gates in non-clinical drug development». *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003, 2, pàg. 542-553.

WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 2a ed. London: Academic Press, 2003.

Programa succint de pràctiques

— Introducció a la bibliografia en química: a) Aspectes generals sobre bases de dades, fonts d'informació primàries, patents, catàlegs, etc. b) Projectió d'un vídeo sobre la biblioteca de Química. c) Maneig del *Chemical Abstracts*: manual i en línia. d) 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 HyperChem (programa molt senzill de modelització molecular) 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.

4. METODOLOGIA

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 transparències 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) protocols de laboratori per determinar paràmetres fisicoquímics utilitzables en estudis QSAR; 2) maneig 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.

5. AVALUACIÓ

L'avaluació de l'assignatura es fa mitjançant un *examen final*, que valora el rendiment de l'estudiant en el programa de les classes teòriques i que constitueix el 90 % de la nota final. Els exàmens són mixtos, amb una part de tipus test (verdader o fals) i una part de preguntes curtes conceptuals. El percentatge de cada una de les parts s'indica a l'alumnat amb antelació.

El rendiment de l'alumne en les classes pràctiques es valora mitjançant un *examen de pràctiques*, que consta d'una sèrie de qüestions relatives a les activitats pràctiques que s'hi han dut a terme. Es fa al final de les pràctiques pròpiament dites o bé amb l'examen final i constitueix el 10 % de la nota final.

6. RECOMANACIONS PER CURSAR L'ASSIGNATURA

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

7. BIBLIOGRAFIA I FONTS DOCUMENTALS

LLIBRES

AVENDAÑO, C. *Introducció a la química farmacèutica*. 2a ed. Madrid: McGraw-Hill; Interamericana, 2001.

KING, F. D. *Medicinal Chemistry. Principles and Practice*. 2a ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2002.



KROGSGAARD-LARSEN, P. (ed.). *Textbook of Drug Design & Discovery*. 3 ed. Amsterdam: Harwood Academic, 2002.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 2a ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

SILVERMAN, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design*. San Diego: Academic Press, 1992.

THOMAS, G. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, 2003.

WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. London: Academic Press, 2003.

WEBS D'INTERÈS

Sociedad Española de Química Terapéutica:

<http://www.seqt.org/seqt/home/index.asp>

Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/>

Glossary of Medicinal Chemistry:

<http://www.chem.gmw.ac.uk/iupac/medchem/>

The Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>

Virginia University, Department of Medicinal Chemistry

<http://www.phc.vcu.edu/othercoolsites.html>

PSigate, Physical Sciences Information Gateway

<http://www.psigate.ac.uk/newsite/>

Material audiovisual

* Dossier electrònic de l'assignatura

* Molecular Conceptor 2: Medical Chemistry & Drug Design Courseware.

Versió 2.3. Sinergix, Jerusalem, 2005.

8. COORDINACIÓ I PROFESSORAT

Josefina Quirante (docència en castellà). Coordinació.

Glòria Rossell (docència en català).

Manel Merlos (docència en català).

Cristina Minguillón (docència en català).