

MODUL:

ASSIGNATURA: DISSENY I PRODUCCIÓ DE FÀRMACS

CRÈDITS : 4

COORDINADORS DE Diego Muñoz-Torrero, Francisco Javier Luque, Francisco López-Calahorra
L'ASSIGNATURA:

1 OBJECTIUS I JUSTIFICACIÓ DE L'ASSIGNATURA

1.1 Justificació de l'assignatura

L'assignatura *Disseny i producció de fàrmacs* es basa en l'estudi de les metodologies actuals dirigides al desenvolupament de compostos bioactius d'interès sanitari, amb la qual cosa el seu interès dins del Mòdul de *Biotecnologia Sanitària* del Màster de Biotecnologia resulta evident. A més a més, durant el desenvolupament de molts dels descriptors d'aquesta assignatura, com ara la identificació de noves dianes terapèutiques o el disseny, síntesi o semisíntesi de molts fàrmacs hi haurà una clara implicació d'eines biotecnològiques com l'enginyeria genètica, els processos de fermentació o les tècniques bioinformàtiques.

1.2 Objectius :

L'alumne ha d'adquirir una idea global del procés i les metodologies implicades en la identificació d'un fàrmac candidat, sent conscient de la multidisciplinarietat d'aquesta àrea tan complexa de recerca, és a dir, la seva implicació en àrees de treball tan diverses com la Genòmica, la Proteòmica, la Bioinformàtica o la Quimioinformàtica. També haurà de conèixer les modificacions estructurals que permetin l'optimització de la potència i la biodisponibilitat dels fàrmacs. L'alumne ha d'assimilar el paper de la Química Combinatòria com a eina per a l'obtenció de diversitat molecular. Així mateix, ha de conèixer el concepte i l'aplicació de la metodologia QSAR (Relacions Quantitatives Estructura-Activitat) en el disseny de fàrmacs, així com els nous mètodes 3D-QSAR. D'altra banda, l'alumne ha d'assimilar el concepte i després l'abast del Modelatge Molecular com a eina en el CADD, haurà de familiaritzar-se amb els diferents mètodes per a calcular l'estructura i les propietats de les molècules i saber diferenciar entre les dues grans estratègies de disseny de fàrmacs: directes i indirectes. L'estudiant ha de conèixer la utilitat de les bases de dades de prototips definits en 3D, etc. Finalment, l'alumne ha d'adquirir una idea bàsica i general sobre la manera en què es duen terme actualment els processos semisintètics i la síntesi industrial de fàrmacs, així com l'elaboració de quimiotèques.

2 CONTINGUTS, TEMARI I PROFESSORS PARTICIPANTS

Continguts

1. Aspectes generals del disseny i optimització de fàrmacs. Etapes implicades en el desenvolupament d'un fàrmac. Necessitats i dificultats en el desenvolupament de nous fàrmacs. Fàrmacs *me too* i fàrmacs *orfes*. Dianes terapèutiques. Models (HITs) i candidats (LEADs). Raons de fracassos en desenvolupament de fàrmacs: importància de l'ADME.

2. Identificació de dianes terapèutiques. Els receptors com a dianes primordials en l'acció dels fàrmacs: receptors acoblats a canals iònics, receptors acoblats a una proteïna G, receptors amb activitat enzimàtica intrínseca i receptors intracel·lulars. Canals iònics depenents de voltatge, proteïnes transportadores i enzims com a dianes terapèutiques.

3. Estratègies en la cerca de nous candidats I. Optimització de fàrmacs ja existents: els pros i els contres de les còpies terapèutiques *Screening* sistemàtic: screening extensiu, screening a l'atzar i screening d'alt rendiment (HTS). Explotació de la informació biològica: efectes biològics en humans i animals. Aïllament de productes naturals de les plantes i microorganismes.

4. Estratègies en la cerca de nous candidats II. La recerca planificada: aproximació racional al disseny de nous fàrmacs. L-Dopa, inhibidors de l'ECA i antagonistes H_2 . Disseny de fàrmacs assistit per ordinador. Aproximacions basades en la biologia molecular. Biotecnologia de fàrmacs: producció de proteïnes terapèutiques. Genòmica: teràpies gèniques. La química combinatòria com a eina en la cerca de diversitat molecular: Quimiotèques. Quimioinformàtica i disseny de fàrmacs. Cerca de les " propietats de fàrmac": Regles de Lipinski.

5. Disseny de fàrmacs per modulació de la seva farmacocinètica. Reaccions de biotransformació. Coneixements bàsics per al desenvolupament de fàrmacs segurs. Disseny de profàrmacs amb grup transportador. Disseny de bioprecursors. Finalitats dels profàrmacs: modulació del pas a través de membranes i distribució selectiva. Macromolècules transportadores de fàrmacs.

6. La modificació estructural en el disseny de nous fàrmacs. Optimització de l'estructura del prototip. Modificacions moleculars basades en el concepte de biososteria. Altres modificacions moleculars: compostos homòlegs, vinílegs i arílegs. Simplificació d'estructures cícliques. Fàrmacs siamesos. Disseny d'anàlegs rígids. Isomeria òptica en fàrmacs.

7. Relacions estructura-activitat quantitatives (QSAR). Descriptors biològics i fisicoquímics. Determinació de relacions entre les dades químiques i biològiques. Mètode extratermodinàmic: Mètode de Hansch. Mètode de Free-Wilson, modificació de Fujita-Ban. Mètodes semiquantitatius: Mètode de Topliss. Diagrama de Craig.

8. Relacions estructura-activitat quantitatives (3D-QSAR). El paper de la quimioinformàtica en el desenvolupament de fàrmacs. Cerca en bases de dades. Concepte de farmacòfor. Semblança molecular. Anàlisi comparatiu de camps moleculars.

9. Docking. Disseny basat en estructura de receptor. Screening de llibreries virtuals: docking. Reptes actuals en docking de lligands. Interacció lligand-receptor. Tècniques d'anàlisi basat en interaccions lligand-receptor: anàlisi COMBINE. Càlculs d'energia lliure: predicció d'afinitats d'unió relatives.

11. Introducció a la síntesi de fàrmacs. Objectiu de la síntesi. Condicions prèvies en la síntesi de fàrmacs. Característiques de les reaccions d'interès sintètic. Termodinàmica i cinètica. Paràmetres a considerar en un procés sintètic: Síntesi a petita i gran escala. Tècniques d'anàlisi i purificació al laboratori i a la indústria.

12. Estratègia i disseny en la síntesi de fàrmacs. Flexibilitat de síntesi i d'objectius. Síntesi convergent i lineal. Plantejament d'una síntesi. Retrosíntesi. Classes de reaccions pels seus objectius tàctics. Grups protectors. Exemples de plantejament i desenvolupament de la síntesi de fàrmacs.

13. Aspectes estereoquímics. Quiralitat i fàrmacs. Activitat d'enantiòmers i diastereòmers: Resolució de racèmics. Avantatges dels fàrmacs enantiomèricament purs. Mètodes d'obtenció de fàrmacs quiralment purs. Semisíntesi de fàrmacs.

14. Diversitat estructural. Importància estratègica de la diversitat estructural dels candidats a fàrmac. Introducció de diversitat en el procés de síntesi. Química combinatòria: Síntesi orientada a la diversitat.

15. Bases de dades i síntesi orgànica. Introducció. Informació impresa. Coleccions de resums. Informació on-line. Patents.

Professors participants

Professor: Antonio Delgado Cirilo
Departament: Farmacologia i Química Terapèutica

Professor: Cristina Minguillón Llombart

Departament: Farmacologia i Química Terapèutica

Professor: Ramon Pouplana Solé

Departament: Fisicoquímica

Professor: Xavier Barril Alonso

Departament: Fisicoquímica

3 AVALUACIÓ

3.1 Criteris d'avaluació

En aquesta assignatura es durà a terme una avaluació continuada de l'aprofitament per part de l'alumne tant de les classes teòriques com de les classes pràctiques.

3.2 Procediments de l'avaluació

L'avaluació continuada d'aquesta assignatura consistirà en la realització per part de l'alumne d'una sèrie de controls periòdics (50% de la nota total) i un control final (40% de la nota total) a base de qüestions de tipus test, preguntes curtes i/o comentaris d'articles de recerca, relacionats amb les classes teòriques de l'assignatura, i algun treball relacionat amb les pràctiques (10% de la nota total).

4 RECURSOS D'APRENTATGE I MÈTODES D' ENSENYAMENT

4.1 Ensenyament presencial

4.1.1 Classes teòriques

Les classes teòriques es consideren fonamentalment com a lliçons magistrals, tot i que es pretén fomentar al màxim la participació dels estudiants. Aquestes lliçons s'acompanyaran del material audiovisual que el professorat consideri oportú. Els alumnes en podran disposar d'una còpia, impresa o en format electrònic, abans de la classe.

4.1.2 Ensenyament pràctic

Es realitzaran dues classes pràctiques, una relacionada amb modelatge molecular i una altra relacionada amb cerques bibliogràfiques en bases de dades químiques.

4.2 Treball no presencial

4.2.1 Tasques a desenvolupar

L'alumne haurà d'aprofundir en els temes tractats a les classes teòriques mitjançant la consulta de llibres i realitzar algun treball relacionat amb les classes pràctiques de l'assignatura.

4.2.2 Estudi de l'alumne

Es considera molt recomanable que l'alumne complementi l'assistència a les classes amb la consulta de la bibliografia que se suggereix.

5 BIBLIOGRAFIA

Fons d'informació bàsica

- Avendaño, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*, 2a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2001.
- Camps, P.; Vázquez, S.; Escolano, C. *Fundamentos de Síntesis de Fármacos*, Barcelona: Textos Docents (294), Publicacions i Edicions Universitat de Barcelona, 2005.
- Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. *Introducción a la Química Terapéutica*, 2a ed. Madrid: Diaz de Santos, 2003.

- Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. *Introducción a la Síntesis de Fármacos*, Madrid: Editorial Síntesis, 2002.
- Galbis, J. A. *Panorama Actual de la Química Farmacéutica*, Sevilla: Universidad de Sevilla. Secretariado de Publicaciones, 2000.
- King, F. D. (ed.). *Medicinal Chemistry, Principles and Practice*, 2a ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2002.
- Krosgaard-Larsen, P. (ed.). *Textbook of Drug Design and Discovery*, 3a ed., Amsterdam: Harwood Academic, 2002.
- Leach, A. R. *Molecular Modeling. Principles and Applications*. 2a ed. Essex: Pearson, 2001.
- Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 3a ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design*, 2a ed. San Diego: Academic Press, 2004.
- Thomas, G. *Medicinal Chemistry an Introduction*, Chichester: John Wiley & Sons, 2000.
- Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2a ed., London: Academic Press, 2003.
- Wolff, M. E. (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery*, 5a ed. (5 vols.). New York: Wiley-Interscience, 1996-1997.

Referències web

- Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov>
- IUPAC: <http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/index.html#01> (es recomana el "Glossary of Medicinal Chemistry": <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/>)
- The Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
- Drug Database (Jinno): <http://chrom.tutms.tut.ac.jp/JINNO/DRUGDATA/00alphabet.html>
- Virginia University, Dept. Medicinal Chemistry i altres enllaços d'interès: <http://www.phc.vcu.edu/othercoolsites.html>
- Oxford Online Resource Centre: <http://www.oup.com/uk/orc/bin/0199275009/>

6 TUTORIES