

Química dels Fàrmacs (20346)

Titulació/estudi: Grau en Biologia Humana

Curs: 2n.

Trimestre: 3r.

Nombre de crèdits ECTS: 6 crèdits

Hores de dedicació de l'estudiant: 150

Llengües de la docència: Català, castellà, anglès

Professorat: David Andreu (coordinador), Beatriz G. de la Torre i Ricardo Gutiérrez

1. Presentació

La Química dels Fàrmacs és una assignatura obligatòria del grau en Biologia Humana amb 6 crèdits ECTS, impartida el tercer trimestre del segon curs pels professors David Andreu, coordinador; Beatriz G. de la Torre i Ricardo Gutiérrez.

2. Competències que s'han d'assolir

L'assignatura pretén transmetre als estudiants de Biologia Humana una visió química que els permeti reconèixer patrons estructurals de biomolècules i fàrmacs i així saber relacionar-los amb la seva funció biològica.

Les competències anteriors impliquen els objectius generals següents:

- a) Relacionar els conceptes d'estructura molecular de compostos orgànics (adquirits a Ciències Bàsiques II) amb propietats com ara estat iònic, solubilitat en aigua/lípids, pas a través de membranes, etc.
- b) Saber interpretar l'efecte dels substituents o altres modificacions en les propietats moleculars d'un fàrmac.
- c) Comprendre el fonament i les aplicacions de l'HPLC i la cromatografia de gasos. Saber interpretar cromatogrames de separacions senzilles.
- d) Conèixer el fonament i entendre les aplicacions de l'RMN de protó i l'espectrometria de massa. Saber interpretar, utilitzant les taules corresponents, espectres de RMN de ^1H de fàrmacs d'estructura senzilla. Saber interpretar espectres de massa (impacte electrònic o MALDI-TOF).
- e) Conèixer les etapes fonamentals en el disseny i el desenvolupament de fàrmacs.
- f) Comprendre les principals estratègies de modificació molecular de fàrmacs, en particular les que aprofiten el metabolisme i la farmacocinètica. Saber-les identificar i interpretar en el desenvolupament de fàrmacs concrets.

g) Estar informat de les principals tècniques actuals de disseny de fàrmacs per mètodes computacionals (QSAR 2D i 3D, CoMFA, etc.).

h) Identificar i interpretar els continguts principals (disseny i anàlisi de resultats) d'un article típic de química farmacèutica contemporània.

i) Completar l'expertesa experimental adquirida a Ciències Bàsiques II, en particular pel que fa a tècniques de separació, tant manuals com instrumentals.

3. Continguts

Els continguts del curs s'impartiran com a classes teòriques (èmfasi en conceptes bàsics), seminaris (èmfasi en resolució de problemes), exposicions en grup (èmfasi en rellevància biomèdica) i giraran entorn dels aspectes següents:

- Química orgànica rellevant als medicaments: estructura electrònica, acidesa/basicitat, efectes dels substituents en les propietats moleculars (solubilitat, hidrofobicitat), estereoquímica, etc.
- Tècniques analítiques (separació, identificació) aplicades a medicaments: HPLC, GC, RMN d'¹H, espectrometria de massa.
- Descobriment, desenvolupament i validació de caps de sèrie.
- Aproximacions clàssiques (SAR) i quantitatives (QSAR) al disseny i modificació de fàrmacs.
- Aspectes farmacocinètics en el disseny i el desenvolupament de fàrmacs.

Classes teòriques (24 h)

1. Revisió (I). Enllaç covalent, esquelet i grups funcionals, estructures de Lewis, descripció de moviment electrònic amb fletxes, ressonància.

2. Revisió (II). Solubilitat i hidrofobicitat: relació amb estructura i efectes dels substituents. Acidesa i basicitat. Equació d'Henderson. Estat iònic dels fàrmacs en medis fisiològics.

3. Revisió (II). Efectes inductius i ressonants i el seu impacte en l'acidesa de fenols, àcids carboxílics, etc.

4. Estereoquímica (I). Conceptes bàsics: constitució, conformació, configuració. Equilibris conformacionals de molècules senzilles. Sistemes de

projecció: perspectiva, Newman, Fischer, etc.

5. Estereoquímica (II). Quiralitat. Enantiòmers. Notació configuracional de centres quirals: sistema R/S.

6. Estereoquímica (III). Estructures amb més d'un centre quiral. Diastereòmers. Els monosacàrids com a exemple. Formes meso-.

7. Tècniques de separació: cromatografia, conceptes generals. HPLC i GC.

8. Espectrometria de massa: principis bàsics i aspectes instrumentals.

9. Interpretació d'espectres de massa de fàrmacs senzills.

10. Ressonància magnètica nuclear (I). Propietats magnètiques dels nuclis. ^1H -NMR. Desplaçament químic.

11. Ressonància magnètica nuclear (II). Factors que influencien el desplaçament químic. Ús de taules per estimar desplaçaments químics.

12. Ressonància magnètica nuclear (III). Acoblament *spin-spin*. Anàlisi de sistemes de *spin* elementals i d'espectres de fàrmacs senzills.

13. Introducció a la química dels fàrmacs (I): objectius, terminologia. Relació amb altres disciplines. Principals tipus de dianes terapèutiques. Etapes i estratègies en el desenvolupament de fàrmacs. Propietat intel·lectual.

14. Introducció a la química dels fàrmacs (II): estratègies de descobriment de caps de sèrie. Garbellat d'alta eficàcia (HTS) de quimiotèques naturals i sintètiques. El paper creixent dels biològics en la indústria farmacèutica. Genèrics i biosimilars.

15. Interaccions fàrmac-diana (I). Tipus d'enllaç implicats i altres aspectes estructurals. Quiralitat de les interaccions fàrmac-diana. Impacte del *chiral switch* en el desenvolupament de fàrmacs.

16. Interaccions fàrmac-diana (II). Solubilitat i distribució: implicacions farmacocinètiques. *Drug-likeness*: regla de Lipinski. Garbellat virtual.

17. Relacions estructura-activitat (I). Manipulació estructural i optimització de caps de sèrie.

18. Relacions estructura-activitat (II). Aproximacions disjuntives. Concepte de farmacòfor.

19. Relacions estructura-activitat (III). Aproximacions modulatives: obertura, expansió o contracció d'anells; homologia, isomerització, vinílegs.

20. Relacions estructura-activitat (IV). Aproximacions modulatives: substitucions bioisostèriques, peptidomimètics. Aproximacions conjuntives:

fàrmacs duals.

21. Relacions estructura-activitat (V). Mètodes QSAR.

22. Metabolisme de fàrmacs: processos de fase I i II. Químio-, règion- i estereoselectivitat en la transformació de xenobiòtics.

23. Disseny de fàrmacs per criteris farmacocinètics (I). Manipulació estructural amb finalitat farmacocinètica: solubilitat, permeabilitat, toxicitat i estabilitat metabòlica. Fàrmacs durs i tous.

24. Disseny de fàrmacs per criteris farmacocinètics (II). Concepte de profàrmac i estratègies per al seu disseny. Altres aspectes: direccionament, sinergisme, administració i formulació.

Seminaris (13 h)

- 1.** (1 h). Eines informàtiques per a la representació molecular.
- 2.** (2 h). Problemes: estructura, enllaç, comportament àcid-base i altres propietats moleculars.
- 3.** (2 h). Problemes: estereoisomeria química.
- 4.** (2 h). Problemes: espectrometria de massa.
- 5.** (2 h). Problemes: RMN de ^1H .
- 6.** (2 h). Problemes: desenvolupament i modificació de fàrmacs (I).
- 7.** (2 h). Problemes: desenvolupament i modificació de fàrmacs (II).

Exposicions en grup (10 h)

Hi haurà 10 exposicions de 50 minuts sobre temes rellevants de química farmacèutica proposats pels professors. Cada exposició serà elaborada per un grup de 5-6 alumnes, com s'indica més endavant.

Pràctiques de laboratori (24 h)

- 1.** Determinació de paracetamol en plasma per HPLC.
- 2.** Determinació de paracetamol, àcid acetilsalílic i cafeïna en un medicament per cromatografia líquida.

3. Separació d'una mescla de fàrmacs mitjançant extracció líquid-líquid.
4. Determinació espectrofotomètrica de tiocianat en saliva com a indicador de consum de tabac.

4. Avaluació

Mètodes

L'avaluació es farà mitjançant proves d'elecció múltiple (seguint criteris de la Facultat), proves escrites d'assaig, resolució de problemes, exposicions en grup, comportament al laboratori i redacció del diari de laboratori.

Tipus i nombre d'avaluacions

1. En els seminaris 2-7, de resolució de problemes, els estudiants resoldran problemes preassignats; aquesta activitat serà avaluable.
2. Les exposicions requereixen sessions de tutoria (normalment 3) abans de la presentació que faci cadascú; totes aquestes activitats són avaluables.
3. A meitat del trimestre es farà una avaluació formativa, que inclourà els temes estudiats fins a aquell moment. Els estudiants que puntuïn $\geq 5/10$ en aquesta prova podran sumar un 5% d'aquesta nota a la puntuació final.
4. A les pràctiques de laboratori s'avaluaran l'actitud i el comportament, la confecció del diari de laboratori i la interpretació dels resultats obtinguts.
5. La prova de final de curs inclourà 10 preguntes d'elecció múltiple (10% de la nota total), una prova d'assaig (55% de la nota total) amb preguntes, la majoria de tipus aplicat, relacionades amb els diversos temes del curs, incloent les exposicions en grup (seleccionades per l'equip docent, amb accés als fitxers corresponents durant l'examen), o relacionades amb les pràctiques de laboratori. Es prioritzarà la capacitat d'anàlisi sobre la memorització de dades o de conceptes.

Contribució dels diferents tipus d'avaluació a la nota final

Avaluació de fi de curs

Prova d'elecció múltiple = 10%

Assaig = 55%

Avaluació contínua durant el curs

Pràctiques = 15%

Problemes = 10%

Exposicions en grup = 10%

Totes les avaluacions són de tipus individual, excepte les exposicions, en què l'equip docent avaluarà globalment el grup, tant en la preparació com en la presentació del treball.

A més a més, als estudiants que puntuïn $\geq 5/10$ a l'avaluació formativa se'ls sumarà un 5% d'aquesta nota a la puntuació final.

Criteris de superació

Per superar l'assignatura, l'estudiant ha de:

- a) Participar en les activitats programades. Es controla l'assistència als seminaris de problemes, a les exposicions i a les pràctiques de laboratori.
- b) Lliurar en el termini marcat el diari de laboratori.
- c) Obtenir una qualificació de $\geq 5/10$ a l'avaluació final.

Nota: Qualsevol tipus de còpia o frau implicarà no superar l'assignatura.

Recuperació

Els estudiants que s'han presentat a un examen sense obtenir $\geq 5/10$ de nota final tenen dret a un examen de recuperació al final del curs acadèmic (juliol). Aquest examen serà una prova d'assaig (vegeu "Tipus i nombre d'avaluacions", apartat 5) amb una contribució del 65% a la nota final; el 35% restant correspondrà a l'avaluació contínua de pràctiques (15%), seminaris de problemes (10%) i exposicions (10%).

Podran presentar-se a l'examen de recuperació tan sols els estudiants que hagin presentat i no superat l'examen final, segons el criteri (c) indicat anteriorment. Si després d'aquesta recuperació, la nota final tampoc no compleix el criteri (c), l'estudiant haurà de matricular-se de nou de l'assignatura.

5. Bibliografia i recursos didàctics

5.1. Bibliografia bàsica

Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Química orgánica*. 5a ed. Barcelona: Ediciones Omega, 2007. ISBN 978-8428214315.

Avendaño, M. C. (coord.). *Introducción a la química farmacéutica*. 2a. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 2001. ISBN 8448603613.

Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. *Introducción a la Química Terapéutica*, 2a. ed. Madrid: Díaz de Santos, 2004. ISBN 84797-86019
Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5th edition. Oxford: Oxford University Press, 2013. ISBN 9780199697397.

Skoog, D. A.; West, D. M. *Principles of Instrumental Analysis*. 5a. ed. Belmont, CA: Brooks Cole, 2006. ISBN 9780030012297.

5.2. Bibliografia complementària

Raviña, E. *The Evolution of Drug Discovery*. Weinheim: Wiley-VCH, 2011. ISBN 9783527326693.

Wermuth, C. G. (ed.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3a. ed. Amsterdam: Elsevier-Academic Press, 2008. ISBN 978-0123741943.

6. Metodologia

Classes teòriques

Els continguts teòrics s'impartiran en 24 sessions de 50 minuts cadascuna.

Seminaris

Els seminaris són de dos tipus: (i) el seminari 1 (1 h), dedicat a manejar eines informàtiques de representació molecular (ChemSketch, Rasmol), i (ii) sis seminaris (2-7) dedicats a la resolució de problemes. Tots són de presencialitat obligatòria, en grups de 10 alumnes. A l'inici del curs, per a cada seminari (2-7), s'assignarà a cada alumne un problema que haurà de resoldre i exposar individualment, a la pissarra, **com a activitat avaluable**.

Exposicions en grup

Les exposicions es faran en grups de 5-6 alumnes, sobre un tema relatiu a la química dels fàrmacs que assignarà l'equip docent i que el grup elaborarà assessorat per un professor tutor. Cada alumne disposarà de 2 hores de tutoria (en grup) per preparar l'exposició, que tindrà una durada aproximada de 40-45 minuts i que serà **presencial obligatòria per a tot el curs**.

Pràctiques de laboratori

Les pràctiques es faran en grups formats per la quarta part dels estudiants del curs. S'hi emfasitzarà que els alumnes assumeixin actituds segures i serioses al laboratori, així com iniciativa, autonomia i esperit crític, més enllà del pur seguiment d'un protocol experimental. **Aquesta activitat és de presència obligatòria.**

Els estudiants elaboraran **durant el període de pràctiques** un diari de laboratori que registri de manera suficientment detallada i comprensible les diverses operacions fetes durant la pràctica, així com els resultats obtinguts i les conclusions a què han arribat.

Activitats no presencials

L'alumne ha de dedicar 78 hores no presencials a l'estudi i a la resolució de qüestions relacionades amb les matèries de l'assignatura.

7. Programació d'activitats

La programació de les activitats de l'assignatura estarà recollida en l'horari oficial de la titulació.