

# REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA



## DISCURS

llegit en l'acte de recepció de l'Acadèmic Corresponent  
**II-lustre Dr. Joan Bladé i Piqué**  
el dia 14 d'octubre de l'any 2002, precedit per una

**PRESENTACIÓ**  
a càrrec de l'Acadèmic Numerari  
**Molt II-lustre Dr. Joan Uriach i Marsal**

*L'Acadèmia no es fa solidària  
de les opinions que s'exposen en les  
publicacions de les que és responsable  
l'autor.*

**Dipòsit Legal:** B-43236-2002  
**Disseny i Maquetació:** Ciurana Disseny  
**Impremta:** Pressing I.D.

**PRESENTACIÓ**  
**DEL NOU ACADÈMIC**

**Molt Il·lustre Dr. Joan Uriach i Marsal**

**Excel·lentíssim Senyor President,  
Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,  
Senyores, senyors,**

Avui aquesta Casa obre les portes, com a just reconeixement als seus mèrits, a un nou acadèmic: el doctor **Joan Bladé i Piqué**, a qui se m'ha atorgat el privilegi de donar la benvinguda en nom de la Junta Rectora i de tots els membres de l'Acadèmia.

No cal dir que, tant per l'afecte personal com per l'admiració a la seva extensa labor científica, aquesta oportunitat em comporta un difícil repte: el de sintetitzar en breus paraules tot el que es podria dir sobre la personalitat del nou acadèmic, tant pel que fa a les seves aportacions a la ciència farmacològica, com per la fermesa de les seves conviccions humanístiques.

No obstant això i d'acord amb l'antic adagi que ens recorda: "Polítics i mercaders, parlen molt per no dir res" i doncs que no em considero ni una cosa ni l'altra, procuraré ser breu en referir-me als aspectes abastament coneguts de l'obra vocacional del doctor **Bladé**, de manera que em permeti incidir amb més amplitud en els seus vessants humanístics.

Josep Pla, amb la seva coneguda ironia empordanesa, ens aconsella que en les nostres relacions personals "és prudent saber distingir entre amics, coneguts i saludats". Personalment, crec que tothom qui hagi tingut l'oportunitat d'establir una breu relació personal amb el doctor **Bladé** haurà descobert en ell les qualitats humanes propícies al naixement de tota ferma amistat.

Aquest ha estat el meu cas, des que el vaig conèixer, quan era doctorand, sota el guiatge del doctor Pere Miró. Estava treballant en una innovadora tesi sobre les proteïnes de la llana, tesi que li va fer merèixer el doctorat en Ciències Químiques, amb la qualificació d'Excel·lent "cum laude".

Assolida aquesta fita, l'any 1965 s'incorporà a l'empresa farmacèutica J. Uriach & Cia. com a cap de Recerca Química, sintetitzant, desenvolupant i

**Excel·lentíssim Senyor President,  
Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,  
Senyores, senyors,**

Avui aquesta Casa obre les portes, com a just reconeixement als seus mèrits, a un nou acadèmic: el doctor **Joan Bladé i Piqué**, a qui se m'ha atorgat el privilegi de donar la benvinguda en nom de la Junta Rectora i de tots els membres de l'Acadèmia.

No cal dir que, tant per l'afecte personal com per l'admiració a la seva extensa labor científica, aquesta oportunitat em comporta un difícil repte: el de sintetitzar en breus paraules tot el que es podria dir sobre la personalitat del nou acadèmic, tant pel que fa a les seves aportacions a la ciència farmacològica, com per la fermesa de les seves conviccions humanístiques.

No obstant això i d'acord amb l'antic adagi que ens recorda: "Polítics i mercaders, parlen molt per no dir res" i doncs que no em considero ni una cosa ni l'altra, procuraré ser breu en referir-me als aspectes abastament coneguts de l'obra vocacional del doctor **Bladé**, de manera que em permeti incidir amb més amplitud en els seus vessants humanístics.

Josep Pla, amb la seva coneguda ironia empordanesa, ens aconsella que en les nostres relacions personals "és prudent saber distingir entre amics, coneguts i saludats". Personalment, crec que tothom qui hagi tingut l'oportunitat d'establir una breu relació personal amb el doctor **Bladé** haurà descobert en ell les qualitats humanes propícies al naixement de tota ferma amistat.

Aquest ha estat el meu cas, des que el vaig conèixer, quan era doctorand, sota el guiatge del doctor Pere Miró. Estava treballant en una innovadora tesi sobre les proteïnes de la llana, tesi que li va fer merèixer el doctorat en Ciències Químiques, amb la qualificació d'Excel·lent "cum laude".

Assolida aquesta fita, l'any 1965 s'incorporà a l'empresa farmacèutica J. Uriach & Cia. com a cap de Recerca Química, sintetitzant, desenvolupant i

patentant molècules diverses en el camp dels hipoglucemians orals, vasoconstrictors i d'altres. El resultat d'aquells treballs inicials són encara avui medicaments d'ús habitual i reconeguda eficàcia, com fou la síntesi de la glisentida, molècula original, i la seva importància en la teràpia antidiabètica.

La seva innata passió per la recerca disposava ja d'un entorn propici per realitzar-se, tant pel que fa a la investigació, com a la divulgació científica mitjançant articles, publicacions i conferències sobre Recerca i Innovació en Química Fina i Biotecnologia a Espanya, a diferents països europeus i al Japó.

Al llarg de vuit anys, i per tal d'adquirir experiència internacional, va treballar al Departament Tècnic de l'IWS (*International Wool Secretariat*), a diferents països d'Europa, Amèrica i Oceania. Al seu retorn, i com a cap d'I+D i Estudis de Mercat del Grup Cros (22 empreses industrials) aprofundí en l'estudi dels inhibidors de l'angiotensina i quinalones antibacterianes, patentant diferents processos.

També, i com a enllaç entre la recerca acadèmica i la industrial, ha col·laborat amb la CICYT, l'ANEP i la CIRIT, entre d'altres. Des de 1997 ha estat assessor del Ministeri de Sanitat, com a expert del "Grupo de Química Orgánica de la Real Farmacopea Española y de la Farmacopea Europea". L'any 1986 va copresidir l'Àrea de Química Farmacèutica a EUROMED.

Acabaré aquesta breu pinzellada sobre el seu currículum (l'anàlisi del qual m'exigiria força més estona) afegint que, l'any 1984 fou guardonat amb la Medalla Narcís Monturiol al Mèrit Científic i Tecnològic per la Generalitat de Catalunya, essent un dels pocs investigadors d'empresa que ha obtingut aquesta distinció.

També em plau fer esment –atès que afecta la nostra relació personal– que el Doctor **Bladé** és membre del Patronat de la Fundació Uriach 1838 de les Ciències de la Salut, des de la seva creació.

Crec que les referències a les que he acudit, justifiquen amb escreix la nominació de **Joan Bladé i Piqué** com a nou membre d'aquesta Acadèmia.

Voldria destacar el criteri que ell ha mantingut i valorat en la funció de tot investigador. Ha seguit de sempre la metodologia que La Fontaine dignifica en

la figura de la modesta tortuga. La Fontaine ens diu: "La tortuga, amb el seu lent caminar, pas a pas, poc a poc i sempre atenta, arriba a conèixer tots els racons, tots els secrets i misteris del seu camí. No així la llebre, que amb la seva velocitat i esbojarrada carrera, no veu res". Esop ho rebla dient-nos "Al cap i a la fi, és la tortuga qui guanya la cursa".

Tot així ho podran comprovar amb el discurs que tot seguit ens oferirà el Doctor **Bladé**, i pel qual ha escollit un tema força difícil i en el que hi ha treballat els darrers anys, conscient de la transcendència innovadora que aporta, tant per les expectatives terapèutiques en les que obre nous camins, com per la seva incidència en el futur del conjunt de la indústria farmacèutica: la Quiralitat i la Farmàcia. Amb el seu discurs, ens demostra com l'evidència és allò que mai no es manifesta fins que algú ho expressa amb senzillesa.

.....

Permetin referir-me ara a un aspecte que, més enllà de la personalitat científica del nou acadèmic, considero de rellevant importància: els seus atributs humans, el seu concepte de la família i les seves sòlides conviccions sobre l'home, els homes, la terra i la vida, que l'han ajudat a superar proves força dramàtiques en el seu entorn familiar. Amb el suport incondicional de la seva esposa, Marta, i dels seus fills, Glòria i Ernest, als qui aprofito per transmetre des d'aquí el meu afecte, el doctor **Bladé** no ha abandonat mai el seu concepte transcendent de la Vida.

Enamorat de la muntanya, ha sabut transmetre aquest amor als seus –ha fet cims al voltant de 6.000 metres i el seu fill, diversos 8.000–; enamorat de la natura i dels ideals del nostre País, aquesta dualitat ha enriquit els dos vessants de la seva personalitat: la científica i la humana.

Jo ressaltaria, tanmateix, la modèstia amb què, des de sempre, ha acceptat els èxits i reconeixements, dels quals no li agrada parlar gaire i que considera fruit normal del treball i la constància.

De ben petit quedà orfe de pare. Aquest buit irreparable l'emplenà en inscriure's a l'Escola Franciscana de Ntra. Sra. de Pompeia. Crec que la docència franciscana imprimí un caràcter que encara avui podem copsar en la seva manera de ser.

El Pare Robert de la Riva, organista i mestre de Capella de Pompeia, li inculcà el gust de fruir amb les obres mestres de la música culta, és a dir, de gaudir del plaer de les coses intangibles.

En definitiva: ell és home que creu en el futur. Un home que no es deixa seduir per la feblesa d'un món contemporani immers en la contradicció i la decadència de valors. Sap molt bé que, un senzill, un modest gra de blat en el palmell de la mà, sembrat acuradament i vetllat al llarg d'unes primaveres, pot vestir de rosades espigues, extenses planures avui ermes.

Seria bo que tots féssim nostre aquest missatge d'esperança.

I ara cedeixo la paraula al nou Acadèmic, a l'amic **Joan Bladé**, a qui només em resta felicitar molt sincerament, desitjant que continuï durant molts anys treballant pel bé de les Ciències de la Salut.

Senyores, Senyors,  
Moltes gràcies!

**QUIRALITAT**

**I FARMÀCIA**

**Il·lustre Dr. Joan Bladé i Piqué**

**Excel·lentíssim Senyor President,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Senyores i Senyors,  
Estimats amics,**

### **PREÀMBUL**

L'estiu del 2001 vaig tenir l'excel·lent bona notícia que la Reial Acadèmica de Farmàcia de Catalunya em podia acollir com a membre corresponent d'aquesta honorable institució. No cal dir que la meua alegria va ser molt gran. Ja saben que sóc químic; una part important de la meua vida professional l'he dedicat a la indústria farmacèutica, a la indústria químicofarmacèutica.

En aquest moment hauria de tenir un record per bastantes persones, però per ser breu n'esmentaré tan sols una, el Dr. Josep Pascual Vila, creador de l'Escola de Química Orgànica de Catalunya, el qual vaig tenir la sort de tenir com a professor a la Universitat i com a supervisor del meu doctorat. Destacats professors en actiu avui a universitats catalanes van tenir aquest origen i aquesta escola ha produït científics de primera línia. Això en aquesta sala no és cap notícia. El Dr. Pascual era químic i era farmacèutic.

L'estiu passat, al cap d'uns segons de saber la bona notícia, vaig començar a pensar quin tema podria triar pel meu discurs d'ingrés. Si els he d'ésser franc, crec que amb un o dos segons de pensar ja ho tenia clar. He d'admetre que la quiralitat em fascina i que amb el bon equip de professionals amb els que he treballat els darrers anys, que ara ja comencen a ser molts anys, crec que alguna cosa d'interès hem fet.

Ja ho tenia força clar, però no em va quedar ni el mínim dubte quan el dia 11 d'octubre del 2001 vaig llegir als diaris que s'havia concedit el Premi Nobel de Química a William S. Knowles, K. Barry Sharpless dels Estats Units i al professor Ryoji Noyori del Japó.



Uns dies abans, concretament el dia 8 d'agost del 2001, havia escrit al Dr. Ylla-Català demanant-li que em reservés el tema de la Quiralitat i Farmàcia ja que creia possible que altres persones, potser fins i tot nous acadèmics, volguessin parlar d'aquest tema. La meva intenció era preparar aquest discurs ben ràpidament perquè fos ben actual i novedós. Per motius de feina, per motius professionals, això no em va ser possible. Diguem que primer és l'obligació que la devoció. Ara ja ha transcorregut un cert temps i ja hi ha hagut conferències divulgatives sobre el tema, programes científics en medis de difusió, etc. Hem sap greu no haver pogut fer aquest parlament abans, però...

## LA PREMSA. EL DIARIS NORMALS

No sé si a vostès els passa, però algunes vegades, quan lleigeixo als diaris el tema del treball dels premis Nobel en algunes branques de la Ciència, no els acabo de comprendre; potser és que són temes de massa nivell científic perquè els periodistes els transmetin amb claredat, o potser sóc jo que no hi arribo. En aquest cas els diaris eren clars, em sembla; vegem alguns exemples:

**La Vanguardia:** *El Nobel de Química premia la investigación para producir fármacos más eficaces y seguros.*

**AVUI:** *Nobel de química per als descobridors de nous mètodes de producció de medicaments.*

**El Periódico de Catalunya i El Periódico de Aragón:** *El Nobel de Química premia la "fabricación" de nuevas moléculas.*

**El Periódico de Córdoba:** *El Nobel de Química premia la fabricación de moléculas.*

**El País:** *El Nobel de Química premia un método de creación de moléculas.*

**Diario 16 y Adelanto de Salamanca:** *Los premiados han abierto un nuevo campo de investigación en el que es posible sintetizar moléculas y materia con nuevas propiedades.*

**ABC:** *Tres químicos logran el premio Nobel por la síntesis de una clase de moléculas de gran valor farmacéutico.*

**El Mundo:** *Tres científicos que lograron fármacos más eficaces, Sharples, Noyori y Knowless consiguieron imitar la naturaleza. [I afegeix:] La naturaleza es muy caprichosa y complicada.*

**El Periódico Mediterráneo:** *El Nobel premia la investigación molecular. [No molt adequat, però...]*

**Gaceta de los Negocios:** *Sus investigaciones están siendo utilizadas hoy en día en numerosas síntesis de productos farmacéuticos como antibióticos, antiinflamatorios y medicamentos para el corazón.*

**El País** comenta el premi i diu: *Las moléculas de la vida que se miran al espejo.*

**La Voz de Galicia:** *El Nobel de Química reconoce nuevas vías en la síntesis de moléculas orgánicas. [I indica que:]... Posiblemente la Academia Sueca está en deuda con Henry Kagan (París). [Deu n'hi do "La Voz de Galicia"; però això ho pensen bastantes persones.]*

**Diario Médico:** *Los catalizadores para reacciones quirales logran el Nobel de Química.*

Tot i que alguna de les expressions anteriors no tenen un excessiu rigor científic, crec que la premsa no especialitzada ha captat la importància del tema del premi i que fins i tot a través d'aquesta premsa ens podem adonar que els treballs d'aquests tres senyors han tingut i tindran una importància clau per a la humanitat i especialment per a la farmàcia i per al manteniment d'un estat de salut.

## EL PREMI

Parlant ja d'una manera una mica més rigorosa, aquest premi Nobel s'ha

concedit a les tres persones esmentades. En l'aspecte econòmic s'ha dividit en dues parts, una meitat s'ha atorgat a Knowles i a Noyori.

Knowles va descobrir que és possible fer servir metalls de transició per a fer catalitzadors per la reacció d'hidrogenació asimètrica, o sigui per a obtenir tan sols l'enantiòmer desitjat. Aquestes recerques ràpidament van portar al procés industrial d'obtenció de L-DOPA, principi actiu que s'utilitza per la malaltia de Parkinson.

Noyori va fer el desenvolupament d'aquest procés i és avui una tècnica catalítica de gran utilització. Va començar amb compostos organometàl·lics de coure però no donaven pureses enantiomèriques elevades; després va treballar amb els dos enantiòmers d'una difosfina, el BINAP, i fent complexos de rodi i ruteni va aconseguir hidrogenacions enantioselectives fabuloses. Gràcies a aquest treball s'obté l'enantiòmer més actiu del Naproxén, ben conegut antiinflamatori no esteroideic.

Eltra meitat del premi en metàl·lic ha estat per Barry Sharpless, pels seus treballs també sobre síntesi asimètrica, en aquest cas en reaccions d'oxidació. L'import total del premi fou superior al milió d'euros, exactament 1.027.730. Knowles i Noyori se n'han repartit 513.865 i idèntica quantitat ha correspost a Sharpless.

Els treballs anteriors van obrir un nou camp de recerca i s'utilitzen en gran nombre se síntesis industrials de productes farmacèutics com antibiòtics, anti-inflamatoris i medicaments pel cor.

Crec just dir que a França, a París, el professor Henry Kagan, va fer importants contribucions, també amb metalls de transició, gairebé al mateix temps que Knowles. Ja sabem que en la ciència els resultats d'uns ajuden als altres i no es pot pas premiar a tothom.

## ELS PREMIATS

William S. Knowless va néixer el 1917, fa 85 anys als Estat Units, va fer el doctorat a la Universitat de Columbia i ha treballat a l'empresa Monsanto,

a Sant Lluís; es va jubilar l'any 1986. És professor emèrit de la Universitat de Missouri. No ens pot estranyar pas que una persona amb tants anys a l'empresa hagi guanyat un premi Nobel. Tenim clar els esforços que les empreses farmacèutiques dediquen a la recerca per a treure nous medicaments i les enormes quantitats de diners que avui calen per a descobrir un nou medicament; és conegut que aquest és un dels motius de les fusions tan en boga, fins i tot entre les mes grans multinacionals. Aquests treballs s'efectuen en camps tradicionals i també en les noves àrees com la biotecnologia, la química computacional, etc.

El japonès Ryoji Noyori té 63 anys, va néixer a Kobe, va obtenir el seu títol de doctor a la Universitat de Kioto i la seva trajectòria professional ha transcorregut a la Universitat de Nagoya; des de l'any 2000 és director del Centre de Recerca de Ciència de Materials a la mateixa Universitat.

L'altre premiat, K. Barry Sharpless, va néixer a Filadèlfia fa 60 anys. L'any 1968 va doctorar-se a la Universitat de Standford i des de 1990 és professor de química a l'Institut d'Investigació Scripps, a La Jolla.

## LA IMPORTÀNCIA DE LA QUIRALITAT EN EL MÓN DE LA FARMÀCIA

Mai no s'havia atorgat cap premi Nobel a temes directament relacionats amb quiralitat. Això podria fer pensar que la quiralitat és un concepte científic nou. Però això no és així. Farem un breu i potser no molt acurat repàs històric del tema quiralitat, repassarem uns quants conceptes bàsics que tots coneixem, intentaré fer veure perquè la quiralitat és tan important en el nostre món de la Farmàcia i de la salut, parlarem de l'aplicació de la quiralitat al desenvolupament de principis actius farmacèutics i descriurem un cert nombre de nous productes basats en aquest concepte.

Lessència de la quiralitat en química orgènica és l'àtom de carboni. Les quatre valències de l'àtom de carboni. Això tan senzill. Però l'àtom de carboni és la base de la química orgànica i sens dubte l'àtom més important per a la vida i per als éssers vius.

Si els àtoms o conjunts atòmics units a cada una de les quatre valències de l'àtom de carboni són diferents, aquest àtom de carboni és asimètric perquè pot donar lloc a dos conjunts diferents, a dos "objectes diferents, a dues molècules diferents. És quan parlem d'imatge especular, no superposable, és quan ens recordem del nom grec de les mans "keyros", és quan parlem d'asimetria, d'absència d'eixos de simetria.

Però això de les quatre valències del carboni que deiem i potser encara diem, "dirigides cap als vèrtexs d'un tetraèdre", ja se sap des de l'any 1901, Vant' Hoff. No és nou... En aquest entorn, encara més enrere, molt enrere, ja es coneixia l'activitat òptica del quars. El 1813, Biot va fer anàlisis polarimètriques preliminars del sucre. Pasteur havia fet els experiments amb l'àcid tartàric l'any 1848: havia separat sals diastereoisomèricament pures d'aquest àcid amb l'ajut d'unes pinces i uns pèls. També Pasteur aconseguí la resolució cinètica de la recemització de l'àcid tartàric comprovant que si en aquesta operació se subministra en el medi de cultiu el fong *Penicillium glaucum*, la fermentació s'atura tan aviat com s'ha consumit l'enantiòmer (R,R); d'aquesta manera es pot aïllar del medi l'enantiòmer (S,S)-(-)-tartàric, o sigui que va començar a esbrinar l'activitat diferenciadora dels enzims i ja va associar l'asimetria cristal·lina amb l'asimetria molecular. S'havia aprofundit en la rotació de la llum per part dels sucres, se sabia que aquests eren "D", es coneixien característiques de la càmfora, tots sabíem que els aminoàcids naturals tan sols són "L". S'anava avançant en el coneixement de l'estructura de l'ADN fins que Watson i Crick van proposar el 1953 l'estructura tridimensional de l'ADN que representa un dels avenços més importants de la història de la biologia i de la vida. Es coneixia la quiralitat de l'ADN. Per què l'ADN és quiral?

Un molt senzill i darrer exemple de la importància de la quiralitat, el limoné, el p-mentà-1,8-dié es troba en els olis essencials de llimona, taronja i altres fruits; doncs depèn de la forma enantiomèrica que el gust sigui de llimona o de taronja.

Sabem, i fa temps que ho sabem, que les molècules han d'encaixar amb els receptors, però no anàvem gaire en compte a posar la sabata dreta al peu dret! Potser això ha estat un oblit important en la història de la terapèutica.

La VIDA és quiral, la NATURA és quiral, ja hem dit que l'ADN és quiral. I per què?

## ORIGEN DE LA QUIRALITAT NATURAL

No se sap.

Hi ha hagut molts, molts estudis sobre aquest tema. Aquí és impossible intentar resumir-los. Tant per manca de temps com pels coneixements, millor dit, per manca de coneixements del qui els parla. Sempre tinc present una idea molt simple, una rotació és una quiralitat. Pensem en el tirabuixó. Tan sols avança en un sentit de rotació. S'ha buscat l'origen de la quiralitat de la natura, de la nostra natura en rotacions. El sol sempre gira en un sentit de rotació. La Terra sempre gira en un sentit de rotació. La llum també gira. S'han fet estudis amb camps magnètics, amb llum polaritzada etc.

Són les forces existents avui les mateixes que existiren a l'època prebiòtica? Si aquí hi hagués el professor Oro ens parlaria de la formació d'adenina a partir de cianur amònic.

I d'altres bases de l'ADN que s'obtenen de la sopa prebiòtica. En la "sopa original" s'hi troben les dues formes, la R i la S, però ara tan sols en queda una. Per què? Algú parla d'inseminació, de sembrat amb productes provinents de l'espai, d'altres mons; sembla dubtós... Tots sabem que els gasteròpods, que tots els cargols del mar i de la terra tenen la rotació de la rosca de la closca en el mateix sentit? Tots sabem que de les dues vies del tren, una es gasta més que l'altra degut a moment de gir de la terra. Si passessin milions d'anys, potser una de les vies del tren seria molt més gruixuda que l'altra. Arribaria a quasi desaparèixer?

Si la natura, la vida, ha triat tant sols per les funcions més importants unes determinades molècules quirals, diastereoisomèricament pures, homquirals, com han d'ésser els nostres medicaments, els medicaments que han d'interaccionar amb algunes d'aquestes formes úniques? Poden sempre ser racèmics?

Fins ara hem parlat de molècules. Tanmateix els electrons i altres partícules elementals també tenen spin, però això deixem-ho, això no ho tocarem.

Sabem per què la natura és quiral?

## RECENTS EXPERIMENTS A BARCELONA

A la revista *Science* del 15 de juny de 2001 (Vol. 292), el professor Josep Maria Ribó de la UB va publicar el notable article "Chiral Sign Induction by Vortices During the Formation of Mesophases in Stirred Solutions".

El resum diu que:

*Chiral diprotonated porphyrins, forming homoassociates in aqueous solution, lead to spontaneous chiral symmetry breaking. The unexpected result is that the chirality sign of these homoassociates can be selected by vortex motion during the aggregation process. This result is confirmed by means of circular dichroism spectra. These experimental findings are rationalized in terms of the asymmetric influence of macroscopic forces on bifurcation scenarios and by considering the specific binding characteristics of the porphyrin units to form the homoassociates.*

Parlant senzill: el gir del rotavapor que tenim a tots els laboratoris, el remolí, el vòrtex del rotavapor, que intuïtivament ha d'ésser una força hidrodinàmica dèbil, en actuar lentament sobre un sistema d'agregació polimolecular gran, concretament la formació de mesofases d'homoassociats de porfirines diprotonades, aconsegueix la inducció de la quiralitat i que sigui present no tan sols en el polímer, sinó que es traslladi a molècules individuals. A fi que les forces dèbils del vòrtex actiu, és necessari un fenomen de polimerització lenta. Lèxit d'aquest experiment acaba amb uns 150 anys d'intents fracassats. En resum, l'agitació trenca la simetria i indueix asimetria quiral que es trasllada a les molècules individuals.

Sabem per què la naturalesa és quiral? Clarament, d'una manera definitiva, avui per avui no.

Tot i així sembla que les persones ens haguem oblidat de la quiralitat, de la asimetria, de la seva importància fins quasi a la dècada dels 50. No l'hem valo-

rada prou. Això que costa d'entendre, és molt senzill... Ja he dit que l'objecte quiral que potser tenim més a l'abast és una sabata. Si me la trec i la poso a l'altre peu, ¿què passa? que no va bé, que fa mal, que no pot ser.

Si, com hem dit, la vida es quiral, la diferència entre les dues formes quirals pot ser també un motiu de vida o mort. Oï que és evident? Doncs el món científic sembla que no va tenir en compte fins cap als 50, amb la dissortadament ben coneguda Talidomida. És quasi obligat esmentar-la, encara que sigui breument.

La Talidomida racèmica que és donava a embarassades com a sedant va produir malformacions fetals, principalment en les extremitats. Va ésser horrosós. L'enantiòmer no adequat era el S. Una vegada aconseguida la síntesi dels dos enantiòmers separats s'hi troben aplicacions en temes tan importants com per exemple, la curació de la lepra.

## SÍNTESI INDUSTRIAL DE MOLÈCULES NANTIOMÈRICAMENT PURES. SÍNTESI INDUSTRIAL DE MOLÈCULES QUIRALS NO RACÈMIQUES

Després del que portem dit veiem, estem segurs, sabem que les molècules enantiomèricament pures poden tenir avantatges segons que siguin els mecanismes d'assimilació, d'interacció i d'eliminació del nostre organisme. ¿Té sentit pensar que el món industrial s'havia oblidat d'aquests possibles avantatges? Tal vegada, però crec que no. Amb la síntesi química clàssica se solen obtenir pràcticament sempre productes racèmics, barreges d'enantiòmers o de diastereoisòmers. L'obtenció de productes enantiomèricament purs és més difícil a menys que no es treballi amb productes i intermedis provinents de la natura que ja ho són, si bé a vegades tan sols es troba l'enantiòmer que no ens interessa.

Per mètodes diversos es poden **resoldre** les barreges enantiomèriques, ara no explicarem aquestes tècniques, però si el resultat és satisfactori tan sols s'aprofita com a màxim la meitat de la quantitat del producte amb el consegüent augment de cost i feina i a vegades amb problemàtica mediambiental per

a despendre'ns del que no interessa. No sempre es pot racemitzar de manera pràctica l'enantiòmer no desitjable per tornar a repetir el procés.

Si la molècula té més d'un possible carboni asimètric el problema es multiplica enormement. Per aquest motiu la síntesi asimètrica, l'obtenció de l'únic producte desitjat és tan interessant. Hi ha tres mètodes de fer síntesis asimètriques:

1er. La utilització de reactius quirals. Es consumeixen mol a mol en relació a l'intermedi de partida i per tant el seu aprofitament és baix.

2on. La utilització d'auxiliars quirals. També s'utilitzen mol a mol però poden recuperar-se en una proporció important i per tant, des del punt de vista industrial, són millors que els anteriors.

3er. Els catalitzadors quirals, que s'utilitzen tan sols en quantitat molt petita. Són els inductors més avançats i els de més futur i per això, crec que han merescut el premi Nobel les persones esmentades.

Ja sé que no està bé fer publicitat d'empreses, però tampoc no s'han de silenciar fets importants. No entraré en detalls però és amb goig científic puc dir-los que en l'empresa que treballo, l'any 1995 havíem desenvolupat mètodes industrials d'obtenció d'**auxiliars quirals** i de **catalitzadors quirals**, un d'ells molt anàleg als que ara han obtingut el premi Nobel, i també en l'obtenció de **chiral building blocks** o sigui **intermedis quirals**. Això vam fer-ho tant per tècniques químiques com per tècniques enzimàtiques i de biotransformació. Ja aleshores obteníem aquests productes en quantitats de centenars de quilos. Vam rebre cartes de felicitació d'eminents químics especialitzats en síntesi asimètrica, com el Dr. Evans, descobridor de las oxazolidinones. Personalment crec que el Dr. Evans té un nivell similar al dels ara premiats.

Voldria fer una referència a la **Química Verda**. Aquí no cal insistir en l'atenció que el medi ambient i el desenvolupament sostenible mereixen; tots ho tenim clar. Aquí a Barcelona ha tingut lloc dues o tres vegades la reunió internacional de Química Verda organitzada pel modest IUCT de Mollet. Hi han assistit experts de tot el món. De fet els treballs dels tres senyors premiats són un clar exemple de química verda. Vull referir-me al concepte d'*economia atòmica* en els processos industrials exposat pel professor Barry Trost; és molt senzill, ¿quants dels àtoms que existeixen en les matèries primes i intermedis d'un

procés industrial, per exemple de síntesi d'un principi actiu, arriben a formar part del producte final? És evident que com més millor. A més a més Noyori i col·laboradors han desenvolupat mètodes respectuosos amb el medi ambient, que a part de tenir rendiments molt alts donen aigua com a subproducte. (Oxidació amb  $H_2O_2$  d'alcohols primaris i secundaris utilitzant un catalitzador de tungstè i bisulfat amònic quaternari com a agent lipofílic de transferència de fase). Hi ha molts exemples que no podem tocar ara.

## PRINCIPIIS ACTIUS FARMACÈUTICS I QUIRALITAT. PRODUCTES ENANTIOMÈRICAMENT O DIASTEREOISOMÈRICAMENT PURS

**D'on venim? Passat recent.** Les vendes mundials de principis actius farmacèutics l'any 1997 van ser de 85,13 bilions americans de dòlars i els camps terapèutics per importància decreixent van ser: gastrointestinal, cardiovascular, antiinfecciosos, colesterol abaixadors, psicoterapèutics, respiratoris i anticàncer. Dels 30 productes de més venda, 16 ja eren enantiomèricament purs. Alguns ho eren perquè havien estat obtinguts a partir de productes quirals, altres químicament per síntesi asimètrica, altres per fermentació, etc.

La llista és: **Simvastatina**, Omeprazol, Fluoxetina, **Enalapril**, Ranitidina, Amlodipina, Loratadina, **Àcid Clavulànic**, **Augmentina**, **Sertralina**, **Paroxetina**, Ciprofloxacina, **Provastatina**, **Claritromicina**, **Cyclosporina**, Famotidina, **Eritropoietina**, Diclofenac sòdic, Nifedipina, **Lovastatina**, Sumatriptan, **Filgastrim**, Neupogen, Cisapride, **Lisinopril**, **Ceftriaxone** **Leuprolide**, Aciclovir i **Taxol**. O sigui, exactament 16 de 29. Això fa referència a productes en el mercat l'any 1997. El mateix any s'estimava que dues tercers parts dels productes en desenvolupament eren quirals i que el seu mercat seria de 74 bilions americans de dòlars.

Aquests temes canvien molt ràpidament i, com veurem, la imatge ara és encara més definida.

**Hi ha avantatges clínics en els canvis de racèmic a quiral?**

En ocasions el canvi és gairebé obligatori, no parlo des d'un punt de vista legislatiu sinó d'eficàcia.

Posem el cas que un enantiòmer és actiu i l'altre contraresta l'activitat de l'actiu, de l'eutòmer. Per exemple l'enantiòmer R de Zacopride és ansiolític i l'enantiòmer S és ansiogènica. Un altre exemple: el Clomiphene (E) és antiestrògen i el (Z) presenta activitat estrogènica. Està clar, cal separar els enantiòmers atès que un contraresta o fins i tot elimina l'activitat de l'altre.

Un altre cas: quan un enantiòmer és actiu i l'altre té efectes indesitjats. Abans hem parlat del L-Dopa. El D-Dopa provoca agranulocitòsi. La neurotoxicitat d'Ofloxacina probablement és deguda a la forma D.

L'isòmer S del Verapamil té una activitat *channel-blocking* unes 15 vegades superior, però l'isòmer R té altres utilitzacions.

A vegades els dos isòmers tenen propietats farmacodinàmiques diferents. En aquest cas també pot ser convenient la separació. També pot ser convenient la separació quan un isòmer és actiu i l'altre ho és menys o gens.

Hi ha molts casos en què la conveniència del canvi a isòmer quirals no és tan clara.

Un cas curiós és el del producte Propoxife. Un isòmer és analgèsic i l'altre és antitussigen. Els noms comercials dels dos isòmers són DARVON i NOVRAD.

Jo he parlat d'aquest tema d'una manera ràpida i superficial. El tema és complex. Hi ha aspectes farmacocinètics que no hem tocat: absorció, distribució, metabolisme, eliminació, i tampoc altres d'indole molt diferent: propietat intel·lectual, aspectes regulatoris, etc.

## PRESENT

Donarem alguns exemples actuals o quasi actuals de canvis quirals:

TAULA 1

Nom	Companyia	Indicacions	Avantatge principal	Status
Levobupivacaine (Chirocaine)	Celltech-Chiroscience/Purdue-pharma LP	Anestèsia local	Disminueix el risc de cardiotoxicitat	Llicenciat
(S)-ketamine	Goerdecke	Anestèsia intravenosa	Incrementa la potència i tolerància i disminueix el temps de recuperació	Llicenciat (Alemanya)
(S)-ibuprofen	Giebro Broschek/PAZ/Spirig	Dolor/inflamació	Acció més ràpida	Llicenciat (Àustria/Suïssa)
(S)-ketoprofeno (Enantyum ketesse)	Warner-Lambert	Dolor/inflamació	Acció més ràpida	Llicenciat
(R)-salbutamol	Sepracor	Asma	Disminueix el desenvolupament de la hiperreactivitat	Llicenciat (USA)
(R)-fluoxetine	Sepracor/Lilly	Depressió	Escurça la durada, menys acumulació i disminueix la toxicitat	Fase I
(S)-fluoxetine	Sepracor	Migranya	Disminueix la toxicitat i incrementa la resposta	Fase II
(S)-omeprazole (perprazole)	AstraZeneca	Reflux esofàgic	Augmenta l'activació	Fase III
(R,R)-formoterol	Sepracor	Asma	Disminueix el desenvolupament de la hiperreactivitat	Fase II
(S)-oxybutimn	Sepracor	Incontinència urinària	Disminueix l'efecte secundari anticolinèrgic	Fase I
(S)-doxazosin	Sepracor	Hiperplàsia prostàtica benigna	Disminueix la hipotensió ortostàtica	Fase I
(-)-cetirizine	Sepracor	Al·lèrgia	Incrementa la potència i disminueix els efectes secundaris	Fase I

Font: THE LANCET, Vol. 355, March 25, 2000

## FUTUR

Sovint una bona taula és una manera ràpida de veure el futur. Els resumiré breument l'apareguda a la revista *Chemical and Engineering News* de l'octubre passat.

TAULA 2

## Chiral Components

Sales of enantiomeric intermediates and single-enantiomer drugs are up

\$ MILLIONS	ENANTIOMERIC INTERMEDIATES			BULK ENANTIOMERIC DRUGS		
	1999	2000	2005	1999	2000	2005
Anti-inflammatory/analgesics	\$150	\$156	\$168	\$200	\$223	\$241
Antiviral	794	830	1,643	983	1,180	2,054
Cancer	892	1,073	1,297	1,783	2,146	2,593
Cardiovascular	1,133	2,281	3,269	1,889	3,802	5,449
Central nervous system	1,038	1,142	1,821	1,483	1,632	2,602
Dermatology	82	85	106	164	170	212
Gastrointestinal	251	331	649	413	567	1,082
Ophthalmic	238	284	401	340	405	573
Respiratory	576	656	914	1,151	1,511	2,287
Other	140	170	356	315	426	891
TOTAL	\$5,294	\$7,008	\$10,624	\$8,721	\$12,062	\$17,984
SOURCE: Technology Catalysts International						

Font: Revista Chemical and Engineering News, October 1, 2001, Vol. 79, N° 40

## CONSIDERACIÓ FINAL

He dit al principi, que ja fa anys aquest tema de la quiralitat em va fascinar perquè s'hi veia un gran futur i perquè era una aportació a tenir millors medicaments. M'agradaria que ara vostès compartissin la meua opinió.

Moltes gràcies.

TAULA 3

## Going Up

Worldwide chiral drug sales increased 13% last year

\$ MILLIONS	ALL DRUGS		SINGLE-ENANTIOMER DRUGS		
	1999	2000	1999	2000	2005
Analgesics	\$21,500	\$23,000	\$1,173	\$1,291	\$1,395
Antibiotic/antifungals	29,300	31,700	24,918	26,140	29,747
Antiviral	17,700	19,100	6,717	8,820	12,201
Cancer	13,700	15,600	8,891	10,690	13,605
Cardiovascular	42,700	46,600	24,895	27,650	34,627
Central nervous system	47,700	53,900	8,439	9,094	14,700
Dermatology	17,900	18,400	-----	1,272	1,540
Gastrointestinal	43,900	47,200	1,970	4,033	6,590
Hematology	16,500	15,400	7,405	8,879	11,295
Hormone/endocrinology	20,000	22,000	14,510	15,384	19,790
Ophthalmics	7,100	7,400	1,270	2,265	2,705
Respiratory	36,500	40,500	5,696	6,615	9,620
Vaccines	6,500	7,300	2,503	3,349	4,320
Other	39,000	41,900	6,248	7,032	9,730
TOTAL	\$360,000	\$390,000	\$117,763	\$132,514	\$171,865

NOTE: Figures are for dosage formulations. SOURCE: Technology Catalysts International

Font: Revista Chemical and Engineering News, October 1, 2001, Vol. 79, N° 40