

QUIRALITAT I FARMÀCIA. 2010

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l' Acadèmic Numerari

Molt Il·lustre Dr. Joan Bladé Piqué

Celebrat el dia 1 de desembre de 2010

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l' Acadèmic Numerari Emèrit

Molt Il·lustre Dr. Joan Uriach Marsal

Barcelona

2010

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

Dipòsit legal: B-44747-2010
T.G. VIGOR S.A.

Esforça't en el teu quefer
Com si de cada detall que pensis
De cada gest que facis
De cada paraula que diguis
De cada pedra que posis
De cada cop de martell que donis,
En depengués la salvació de la humanitat,
Perquè en depèn, creu-ho.

Joan Maragall

“No et preguntis només, què pot fer el teu país per a tu,
pregunta't també què pots fer tu pel teu país”.

John F. Kennedy

ÍNDEX

Discurs d'ingrés com acadèmic numerari

Salutació. Medalla n° 16.....	7
Introducció	12
Quiralitat general	14
Aspectes rellevants i incògnites	18
Quiralitat Molecular sense Carboni Asimètric	20
Fàrmacs i Plantes. Recerca i Nous Fàrmacs	23
Química Combinatòria	32
La Química Fina Farmacèutica	34
Exemples viscuts. Quiralitat industrial. Biotecnologia.....	37
Química Computacional. Catàlisi Asimètrica	40
Epíleg	44
Bibliografia	45

Discurs de contestació de l'acadèmic numerari emèrit

Molt Il·lustre Dr. Joan Uriach Marsal	53
--	-----------

QUIRALITAT I FARMÀCIA. 2010

SALUTACIÓ

**Excel·lentíssim Sr. President de la Reial Acadèmia de
Farmàcia de Catalunya
Distingides autoritats
Molt il·lustres senyores i senyors acadèmics i professors
Estimats amics i companys
Senyores i senyors,**

Les meves primeres paraules són d'agraïment sincer per l'honor que m'atorga la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, d'acceptar-me com Acadèmic Numerari d'aquesta institució. L'agraïment als tres Molt Il·lustres Acadèmics que presentaren la proposta del meu ingrés, la Dra. Assumpció Alsina, el Dr. Ramon Salazar i el Dr. Oriol Valls, tots tres membres i companys de la Secció de Ciències Físiques, Químiques i Geològiques d'aquesta entitat.

Crec que el meu agraïment és especial, ja que no tinc la carrera de farmàcia, sóc químic, tot i que he tingut responsabilitats diverses en el món farmacèutic, principalment en la indústria catalana, i també en el món científic i tecnològic oficial del nostre país i a nivell estatal, també a l'estranger.

M'agradaria que se m'haguessin encomanat una petita part dels coneixements de la bonica, àmplia i formativa carrera de farmàcia, de caràcter transversal i multidisciplinari, derivat de la seva ubicació entre les ciències biològiques i químiques, com ens explicava fa poc el Dr. Boatella. Senyors acadèmics, vostès tenen la meva reconeixença per la seva tasca, pel seu acolliment i per la seva amistat.

Ara hauria de donar les gràcies a moltes persones, però no tenim gaire temps. Però no puc continuar sense esmentar, entre els professors, al Dr. Josep Pascual Vila, veritable puntal de la química orgànica catalana i també farmacèutic, i al meu director de tesi doctoral Dr. Pere Miró Plans, que és químic i també farmacèutic.

Un càlid record pel professor, científic, químic industrial i gran persona, Dr. Marcial Moreno Mañas. El Dr. Moreno ens va deixar no fa massa. He tingut la sort de col·laborar amb ell en les tres darreres vessants. Gràcies per tot Marcial.

Col·laboro amb l' Institut Català d' Investigació Química, de Tarragona, I.C.I.Q. Aquesta entitat té molta expertesa i feina feta en Quiralitat. Agraeixo a la seva Direcció l' ajuda rebuda.

No vull oblidar els companys. Coneixem bé la importància de l'equip, en tots els camps, també en l'esport. He estat un afortunat, ja que a molts llocs, he treballat amb companys excel·lents, alguns dels quals estan aquí. Moltes gràcies a ells.

Hauria de parlar de moltes altres persones. Durant el discurs n'esmentaré alguna. Avanço però el meu agraïment de molts anys, al Dr. Joan Uriach Marsal i als companys patrons de la Fundació Uriach 1838. Prego a les persones que no pugui esmentar, que em perdonin. Un regreïament especial a algunes persones que m'han aconsellat en alguns temes concrets del discurs.

També l'agraïment als meus pares, a la meva mare Anna, que quan jo era petit ella ja estava sola; va lluitar perquè pogués estudiar química i ho varem fer. Un dolç record per l' "avi" Lluís.

Darrers, però en primer lloc, la meva esposa Marta i fills Glòria, Ernest i Pau, gràcies per acceptar el poc temps que els hi he dedicat

i per la seva paciència. També per haver pogut pujar junts moltes muntanyes, físiques i de les altres.

Senyores i senyors, gràcies per la seva assistència.

Qui ha tingut fins ara la medalla nº 16?

Fins ara l'han tingut dues personalitats. Fins fa poc, el Dr. Ramon Salazar Macian.

El Dr. Salazar és Llicenciat i Doctor en Farmàcia per la Universitat de Barcelona. És també Llicenciat en Ciències Químiques per la mateixa Universitat, on fins fa poc ha estat Professor Titular de Tecnologia Farmacèutica.

Ha treballat al Laboratori Dr. Esteve SA, des de Cap del Departament de Farmàcia Galènica fins a Director Tècnic d'aquest destacat Laboratori.

Ha col·laborat com assessor de: Laboratoris Almirall, Laboratoris Kin, Laboratoris Rubió S.A., Laboratoris Casen-Fleet, i SVS. Se segueix fent-ho activament.

Ha publicat més de 60 treballs i 8 llibres, sobre aspectes de relleu com “Estabilitat de Medicaments”, “Validació Industrial”, “Gestió de Qualitat”, “Qualitat Total”, “Anàlisi i Control”, “Validació”, “Fabricació de Formes Farmacèutiques”, “Tecnologia Farmacèutica Industrial”, ...

És Fundador del Màster de Gestió Empresarial de la Indústria Farmacèutica, que s' inicià l'any 1989 i encara es fa.

En aquesta Reial Acadèmia, pertany a la Secció de Ciències Físiques, Químiques i Geològiques. Hi ha tingut i té responsabilitats diverses.

Llegí el discurs de la Sessió Inaugural de curs l'any 2005 sobre “Recursos Humans, Relacions Humanes i Qualitat Total”. És una peça remarcable i completa, tan tècnicament com des del punt de vista

humà. Hi fa una sèrie de reflexions que el Dr. Salazar acaba amb el següent epíleg:

“Sóc bastant nen, per creure en coses que les persones madures i fins i tot els mateixos estudiants d'aquests temps de superior saviesa s'avergoneixen.

*Crec en una vida ideal.
Crec que una floreta amaga una força viva.
Crec en el cant d'un ocell.
Crec que un ideal s'estén sobre la terra”*

He dit que aquesta medalla l'han tingut dues persones

La primera persona que tingué la Número medalla nº 16 fou el Dr. Francesc Casanovas i Puig. Havia nascut el 1912, fa gairebé un segle.

Estudià a la Facultat de Farmàcia de Barcelona i també s'hi va doctorar. Va ser Director Tècnic del Laboratori Pyre i va fer interessants treballs de recerca en el camp de la química orgànica industrial. Va tenir una farmàcia fins al 1985 i fou professor d'aquesta Facultat de Farmàcia.

Destaco, la síntesi del clorur d'etil, de derivats orgànics mercurials, el difeniltricloretà, l'àcid para-amino salicílic, que l'hi va permetre, durant la guerra civil, del 1936 al 39 fabricar-ne derivats i intentar disminuir l'escassetat que hi hagué d'alguns productes i de medicaments. Els seus treballs van ajudar molt al desenvolupament de la indústria química d'Espanya. Veiem com hi ha un fort nexa entre la Farmàcia i la Química. I des de fa uns anys, encara més.

També havia treballat en temes industrials pràctics de futur, com la potabilització de l'aigua del mar per totes les tecnologies possibles, la impregnació de la fusta per millorar-ne les propietats, i la microfotografia científica. Va ser tècnic de l'Institut Nacional de Toxicologia i va ser professor de la Càtedra de Toxicologia i Medicina Legal de Barcelona. Treballà en el tema de l'oli de colza que segurament recordem.

El 1960 havia tingut relació amb el dues vegades Nobel de Química, Frederick Sanger, en el tema insulina i diabetis.

Va fer aportacions destacades en temes que han estat tan rellevants com la tuberculosi i el càncer; aquest darrer per a ell fou una obsessió.

Va treballar molt per aquesta Reial Acadèmia. Havia estat durant molts anys el Secretari de l' Acadèmia.

Va morir el 1988 als 75 anys. Una vida remarcable. Sense cap dubte, científic destacat i molt bon tècnic, inclús industrial. I una molt gran persona.

Ja sé que no arribaré a les fites dels meus predecessors, però procuraré ser útil a aquesta Institució.

INTRODUCCIÓ

He treballat tota la vida en investigació, primer científica, després en desenvolupament, industrialització, i en la producció de productes químics i fàrmacs. També en Gestió de la Innovació i en Innovació Industrial, com a objectiu final.

Fa vuit anys, en aquesta mateixa sala vaig parlar de Quiralitat i Farmàcia, en el discurs per arribar a Acadèmic Corresponent.

Quan vaig haver de triar el tema d'avui, no vaig tenir cap dubte. En vuit anys els coneixements, la situació de la Quiralitat en general, l'amplitud del tema i els objectius assolits han avançat tant, han millorat, que calia que ho actualitzés. I parlar del futur.

Un petit parèntesi, perdonin. Si un vol nedar en una piscina o llac, hi ha dues maneres d'entrar a l'aigua: per l'escaleta o fent un salt, ja sigui des d'arran d'aigua o des d'un trampolí o d'una roca.

Però hi ha una tercera manera. Si el llac és gran, podem arribar a l'aigua saltant des de fora, des de l'espai. No serà el primer salt d'avui, però aviat, avui i aquí hi arribarem, des de l'espai, que deu ser la manera més apassionant.

En Quiralitat–acadèmia, esmentaré tres discursos.

El meu de fa vuit anys, molt modest i senzill; a més de les bases essencials de la Quiralitat, tocava els productes del mercat, algunes aplicacions terapèutiques, alguna estadística, algun gran desastre ocorregut, la tasca començada, les empreses capdavanteres, etc. El balanç i la futura aportació positiva de la Quiralitat ja quedà reflectida, crec.

Abans d'aquest discurs, quatre anys abans, ja en fa dotze, per l'ingrés com Acadèmic de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona, el Dr. Josep Font Cierco, prestigiós professor de la UAB i ara Síndic de Greuges d'aquella Universitat, va fer un treball magnífic i molt complet. Va ser molt valent i en el discurs inclús parlava breument dels orígens de la homoquiralitat en els sers vius. L'origen de la quiralitat és un tema molt complex que es pot mirar des de molts punts de vista, inclús, com he dit, des de l'espacial.

Fent una passa molt gran, esmentar, el magnífic i breu discurs d'ingrés en aquesta Acadèmia, del Dr. Joan Bosch Cartes, de la Facultat de Farmàcia de la UB, fa poc, el 21 de juny d'enguany. També tocà la quiralitat.

Els bons investigadors industrials no han de partir de zero, no fem ciència bàsica, hem de partir dels fets i coses bones i vàlides ja descrites o conegudes, per anar ràpid, arribar al mercat aviat i en el camp de la salut, començar a curar persones tan aviat com sigui possible; amb això també ajudem l'economia del país. Cal fer-ho tot. Per aquest motiu també són imprescindibles els Centres d'Investigació Científica i aquests investigadors.

Per ser breu, com que avui encara no he parlat de què és la Quiralitat, en atenció a tothom i amb permís de l'autor, el Dr. Joan Bosch, els llegiré poc més de mitja plana del que ens digué el 21 de juny d'enguany, en aquesta mateixa sala. És dels millors escrits breus que he llegit sobre el tema. Gràcies Joan.

Dèiem, que l'essència de la quiralitat és això, [e], l'àtom de carboni asimètric, el mirall i la imatge, la mà dreta i esquerra, el pany i la clau, la sabata i el peu, els receptors i el fàrmac, que sovint s'obté de manera enantioselectiva, ja sigui per mètodes químics o emprant la biotecnologia.

El Dr. Joan Bosch Cartes ens deia:

“Les dianes biològiques, (receptors, enzims) són sempre quirals i, en conseqüència, no es sorprenent que interaccionin de manera diferent amb cadascun dels dos enantiòmers d'un fàrmac racèmic i que aquests puguin tenir activitats diferents. L'exemple senzill que només el guant de la mà dreta d'una parella de guants (seria un enantiòmer d'un fàrmac) s'acoblí amb perfecció amb la mà dreta (seria el receptor o l'enzim) i que, en canvi l'altre guant (el de la mà esquerra) no ho faci il·lustra clarament aquest concepte. Els enantiòmers poden presentar el mateix tipus d'activitat terapèutica però amb diferent intensitat o, fins i tot, un d'ells pot ser inactiu. També es poden diferenciar en el tipus d'activitat i en la seva toxicitat. Tot i que encara s'empren fàrmacs en forma racèmica amb finalitats terapèutiques, com a conseqüència de les cada vegada més estrictes normatives, la síntesi de fàrmacs quirals en forma enantiopura constitueix en l'actualitat un

repte per a la indústria farmacèutica, en especial pel que implica de desenvolupament de nova metodologia. La creixent implantació de fàrmacs comercialitzats com a un únic enantiòmer es posa clarament de manifest si es compara el nombre de noves entitats moleculars quirals que la Food and Drug Administration (FDA) va aprovar en forma racèmica o bé en forma d'un únic enantiòmer durant el període 1991 – 2002. El percentatge de fàrmacs aprovats com a racemats del total de fàrmacs aprovats durant el sexenni 1991 – 1996 va ser del 20%, xifra que es va reduir dràsticament fins al 6% durant el sexenni següent, 1997 – 2002. En clar contrast amb això, el percentatge de fàrmacs comercialitzats en forma enantiopura es va mantenir al voltant del 40 – 45% del total de fàrmacs autoritzats per any fins l'any 2000 i va augmentar espectacularment fins al 50-60% als anys 2001-2002, anys en que no es va autoritzar cap fàrmac en forma racèmica.

Moltes gràcies Dr. Joan Bosch.

Ara farem l'ascensió a l'espai.

QUIRALITAT GENERAL

El Dr. David Davankov, del Institute of Organo-Element Compounds, de l'Acadèmia de Ciències de Rússia, l'any 2006 va publicar a la revista Chirality, l'article: *Chirality as an Inherent General Property of Matter*.

Per l'elevada complexitat del tema, comentaré només algun dels paràgrafs traduïts que avui més ens poden interessar.

La quiralitat es defineix com la propietat d'un objecte de no ser sobreposable amb la seva imatge del mirall. Generalment es creu que aquesta propietat és característica de relativament pocs objectes especials. Tot i així, una consideració més profunda porta a la conclusió que tan sols algunes figures geomètriques no corpòries són no quirals (), mentre que cada objecte material posseeix un o diversos elements de quiralitat. Aquesta contribució pretén provar la*

(*) El Dr. Davankov escrigué *achiral*, en anglès.

validesa de l'afirmació general de que la quiralitat és una propietat inherent de la matèria.

Cada objecte material es pot caracteritzar per una sèrie limitada de propietats, com les mides, pes, càrrega, magnetisme i altres poques propietats. A diferència d'aquestes propietats extensives, la quiralitat pertany a la categoria d'informació que no pot expressar-se en unitats mesurables, almenys en el temps present.

Per elucidar aquesta conclusió no trivial de que cada objecte material és quiral i pot no tenir una antípoda superposable, hem d'examinar la quiralitat d'objectes materials que pertanyen a diferents nivells jeràrquics de la matèria, tals com partícules primàries, (fonamentals), àtoms, molècules, conjunts macromoleculars i supramoleculars, cèl·lules i organismes vius, galàxies i l' Univers sencer. Els reveladors tipus i fets característics de la quiralitat peculiar dels diferents nivells d'objectes fa preguntar-nos sí i com la quiralitat d'un tipus inferior d'objectes es trasllada a la quiralitat de la següent categoria d'objectes.

La comprensió que aquesta relació és important, en vistes de la pregunta de sempre, de l'origen de la homoquiralitat biològica i de l'origen de la vida.

S'ha demostrat que totes les partícules fonamentals existeixen en formes antípodes com antipartícules. Així en les parelles: electró/positró, protó/antiprotó, neutró/antineutró, neutrí/antineutrí, etc, la massa de les antípodes és exactament idèntica, però els signes de les càrregues elèctriques i altres càrregues, són oposats. Adonem-nos que existeixen antípodes per partícules elèctricament neutres com les parelles neutró i antineutró i neutrí/antineutrí. Aquest tipus d'asimetria general pot també incloure la quiralitat com la seva component geomètrica o espacial. Es pot intentar revelar la quiralitat de les partícules fonamentals a través de possibles enllaços amb quiralitat atòmica i molecular.

Des de 1956 es coneix que la paritat no es conserva a les interaccions nuclears dèbils. Això implica que les partícules fonamentals de la matèria convencional, no de l'antimatèria, potser poden donar lloc a un vedat, a una àrea reservada homoquiral. L'homoquiralitat de les partícules elementals potser es pot traslladar a l'homoquiralitat d'àtoms. Si l'homoquiralitat de les partícules elementals

pot originar la dels àtoms; així, com que qualsevol molècula està composta d'àtoms quirals també ha de ser inherentment quiral. He intentat posar a l'abast de tots aquesta idea del Dr. Davankov. És complexa.

Una sèrie d'especulacions han intentat explicar l'homoquiralitat biomolecular, per exemple del conjunt d'aminoàcids i de sucres a través de la ruptura espontània de la simetria induïda per la violació de la paritat i la inherent quiralitat dels àtoms... Hi ha encara una qüestió fonamental i encara no contestada, és si l'homoquiralitat biològica ha estat una "possibilitat", o una "necessitat" degut a la translació de la quiralitat des de les partícules fonamentals.

Finalment, la quiralitat dels objectes de l'espai és una propietat general del nostre univers. Durant la darrera dècada s'han descobert milers d'espirals galàctiques, especialment des que hem col·locat observatoris a l'espai. Les espirals galàctiques, tot i el seu aspecte gairebé pla, són estructures quirals si es té en compte la direcció general de moviment de la galàxia.

Assignar una configuració absoluta a una espiral galàctica és, tot i això, un problema. Un motiu és que nosaltres veiem bastants galàxies gairebé planes des d'un angle petit, com si fossin el·lipsis, però no tenim manera de decidir en quina direcció giren, ja que no sabem si les veiem des de dalt o des de sota..... L'únic que sabem és que s'allunyen de nosaltres i també entre elles. Tenim moltes raons per suposar que la nostra galàxia també es mou. En quina direcció?

Òbviament s'allunyen del punt on el Big Bang, la gran explosió, va tenir lloc.

Tan sols com a curiositat o com a cultura científica; el fet de que algunes interaccions dèbils violin el principi de la paritat, vol dir que inclús un procés físic no seria el mateix en una imatge especular del nostre món, en relació a aquestes interaccions. Oi que ve al cap l'obra de Lewis Carroll, *Alícia en el País de les Meravelles*?

Ara es creu que de les quatre forces fonamentals, (que per ordre creixent de intensitat són: la gravitatòria, la interacció dèbil, l'electromagnètica i la interacció forta), la segona i la tercera són probablement dues manifestacions d'una mateixa força subjacent, i

aquestes dues forces ja es comencen a relacionar amb les interaccions fortes. Ara es treballa en algunes teories de la Gran Unificació, i s'avança, molt.

La interacció dèbil és molts milions de milions de vegades, 10^{13} vegades, inferior a la interacció nuclear forta, però és més forta que la gravitació a distàncies curtes. La interacció dèbil té un paper significatiu en molts processos fonamentals en ciència de materials, química, física i biologia. Encara que les energies de les interaccions dèbils són alguns ordres de magnitud inferiors a les dels típics enllaços covalents o iònics, qualitativament són molt importants i el seu efecte acumulatiu pot ser profund. En un conjunt molecular amb varies interaccions d'aquest tipus, la suma pot ser superior a la d'un enllaç covalent. Inclouen forces de Van der Waals, enllaços d'hidrogen, etc. Exemples concrets d'interaccions dèbils: plegament de proteïnes, d'àcids nuclèics, cristalls orgànics, díodes luminiscents...

S'espera que la quiralitat, com una ciència multidisciplinària que és, tingui potencial addicional al que ja ens ha revelat en temes d'estereoquímica i també proporcioni informació addicional sobre el nostre món i sobre l'univers.

Recentment, el Dr. Miquel Ylla-Català, President d'aquesta institució ha publicat un llibre que és titula: "L' Univers i la Bíblia". Aquest llibre és sensible i estricte. No hi he trobat res sobre el tema quiralitat. És veritat que si es fan cerques sobre quiralitat, natura, creació, Bíblia, Déu, religió, etc, surt una infinitat de documents relacionats, inclús en bases de dades científiques.

Però si es fa servir un sedàs de malla fina per separar el gra de la palla, crec que no queda gaire cosa, encara, que persones ben conegudes com el nostre Eduard Punset, o l' eminent físic Stephen Hawking o inclús Albert Einstein i molts altres, hi hagin dedicat molt de temps i hagin fet treballs i llibres, a vegades especulant amb Déu i els daus o amb extraterrestres.

Nota. Recomano llegir l'article complet del Dr. Davankov, millor en versió original.

ASPECTES RELLEVANTS I INCÒGNITES

L'any 1953 l'estudiant Stanley Miller va convèncer al seu director de tesi, **Dr. Harold Urey** de fer un experiment que simulés algunes de les condicions de l'atmosfera primitiva, de fa molts milions d'anys. Va fer una barreja de gasos metà, hidrogen, amoníac, i aigua a ebullició i ho va sotmetre a descàrregues entre elèctrodes de 60,000 volts. Es va observar que el 10-15% de carboni del sistema estava en forma de compostos orgànics. S'havia produït acètic, glicina, alanina, glutàmic i aspàrtic, sucres, lípids i alguns *building blocks* d' àcids nuclèics. Tots els aminoàcids que es van formar foren **racèmics**. En experiments posteriors, més acurats, s' hi ha trobat fins i tot altres components d'àcids nuclèics i d' ATP, molècules essencials de la vida.

Els experiments directes en laboratori donen sempre la barreja d'enantiòmers, amb igual nombre d'aminoàcids de cada tipus.

Ara sabem que l'energia dels dos enantiòmers no és la mateixa. Es va descobrir la **ruptura de la simetria**. I el perquè?

Tots els aminoàcids naturals que hi ha a la terra són L, són esquerrans. Tant els dels animals com els de les plantes. Els recents nombrosos experiments efectuats per anàlisi de meteorits confirmen que els aminoàcids procedents de l'espai, són també esquerrans.

Tots els sucres naturals són D. L' energia de la llum es converteix en enllaços tipus sucre, per les plantes i algues, que així emmagatzemen energia. Recordem la funció clorofíl·lica, la fotosíntesi. Els enzims només poden fermentar aquest tipus de sucres. D'aquí en traiem nosaltres molta energia. Els sucres sintètics L, són dolços i no engreixen...

Wolfgang Pauli, el 1931 va preveure l'existència de la partícula elemental neutrí. Cowan i Reynes els van **estudiar realment el 1956**. Són quirals, són esquerrans, són neutres, no tenen càrrega i la seva massa és molt, molt petita, és una milmilionèsima de la d'un àtom d'hidrògen. A Itàlia, vora del Gran Sasso, el cim més alt dels Apenins, ho investiguen des de fa anys; és espectacular, és preciós.

Els neutrins tenen espín. Tenen una helicitat ben definida. La llum solar porta neutrins, interaccionen amb forces nuclears dèbils però

no amb les fortes. Com que la massa no és nul·la, la densitat crítica, responsable última de l'evolució de l' Univers, és molt elevada, moltíssim més del que es pensava quan es creia, no fa gaire, que la massa del neutrí era nul·la. I aquesta densitat determina l'evolució de l'Univers, ha canviat el parer.

Violació de la paritat. Fins l'any 1950 es va creure que la física fonamental era simètrica respecte dreta – esquerra. Que les forces actants, les interaccions, no alteraven la paritat, no alteraven la igualtat dreta – esquerra. La paritat es conserva amb l'electromagnetisme, les interaccions fortes i la gravetat, però s'altera i es pot violar, es viola, per interaccions dèbils. La Física incorpora la violació de la paritat, ja que expressa la interacció dèbil com una galga quiral. En les interaccions dèbils tan sols hi poden participar els components esquerrans de les partícules. Tan sols s'han observat neutrins com a partícules esquerranes.

Convé conèixer l'existència del treball: *Discovery of Asymmetric Autocatalysis With Amplification of Chirality and Its Implication in Chiral Homogeneity of Biomolecules. Chirality 18:469-478 (2006).* Aquest treball va ser el *kick-off* del tema. El grup del Dr. Kenso Soai, després ha publicat moltíssim, insistint sobre el mateix tema, amb variants. Veurem com evoluciona finalment tota aquesta interessant feina.

La vida és quiral. Un tema diferent, que avui no toca, és l'aparició de la vida. La vida és quiral. La vida es possible pel domini de la radiació, a la terra, de la radiació del nostre sol. Com va iniciar-se? Tema complicat; es necessita molt de temps per explicar el nivell actual dels coneixements.

Es va avançant però resten incògnites. Cal tenir clars els límits, que es van modificant.

QUIRALITAT MOLECULAR SENSE CARBONI ASIMÈTRIC

Quan fa vuit anys vaig parlar d'aquest tema, vaig centrar-me en el carboni asimètric. En això. (e). (Breu comentari).

Però hi ha altres possibilitats de quiralitat, modernes i antigues. En veurem algunes.

Cal tenir sempre ben present que una molècula deixa de ser quiral si té un pla de simetria interna.

1.- Molècules que contenen algun/alguns àtoms de nitrogen, de fòsfor o de sofre.

Aquests àtoms són tetraèdrics. En deriven moltíssims productes. La racemització pot estar restringida. Són altres cassos d'asimetria.

Pel seu interès paradigmàtic i real voldria descriure un cas concret. És un derivat de sofre, és un sulfòxid, no és cap carboni asimètric.

Tots coneixem els protectors d'estómac. Els IBP, Inhibidors de la Bomba de Protons, i coneixem el protector més venut. Durant molts anys s'havia venut la forma racèmica, i es ven ara, era la que tenia la DCI, Denominació Comú Internacional. Ara es pot adquirir com a genèric.

Ja fa potser deu anys, a Suècia van fer-se estudis de molts tipus i especialment farmacocinètics. Degut als resultats obtinguts es va llençar al mercat la forma enantiomèricament pura, l'enantiòmer S- .

Des de l'any 2002, a Espanya han aparegut algunes informacions en les que s'ha destacat el considerable encariment del medicament fet amb l'enantiòmer S- en relació al fet amb racèmic i, a vegades, s'ha dubtat dels seus avantatges.

L'any 2008, a la revista Clinical Drug Investigation, Andersson i Weidolf, amb estudis sofisticats de metabolisme, distingien entre diferents genotips humans de CYP2C19, que afecta l'activitat dels IBP; distingien entre portadors d'al·lels funcionals i altres temes especialitzats, i arribaven a la conclusió que "*la variación interindivi-*

dual del “ABC, el Area Bajo la Curva , es significativamente menor”, Això vol dir que per l'enantiòmer S- , la reducció de la secreció gàstrica pot arribar al 91%, resta tan sols un 9% de secreció àcida. Amb el producte racèmic en pot quedar un 35%, “ con el enantiòmero S-, esto se traduce clínicamente en mayor grado de curación y alivio sintomático.

En altres paraules, en determinades persones el producte racèmic permet una secreció gàstrica, una secreció àcida, quatre vegades superior a la del producte homoquiral S-. La medicina personalitzada és un tema rellevant.

Un exemple, un cas real: un pacient amb hèrnia de hiatus, amb fortes molèsties, dolors i ofecs molt greus. Després de més d'un any de prendre el producte aleshores habitual, un metge eficient recomana al pacient l'enantiòmer “S – “. En quinze dies la simptomatologia va desaparèixer i al cap de dos anys, amb manteniment, no s'ha reproduït. El pacient és el que els parla. El nom comercial d'aquest producte enantiomèricament pur, recorda el nexa entre la farmàcia i la química.

D'aquest cas en podria dir més coses, alguna molt greu, la més greu, i no estadística, per respecte no ho faig.

Segons estadístiques, aquesta forma S-, es troba entre els quatre medicaments més venuts, a USA i al món. El preu del medicament elaborat amb la forma S- és més de 5 vegades més elevat que el del racèmic. És un exemple destacat de quiralitat sense carboni asimètric.

2.-Lligants quirals

Gama de productes especialment adaptats per a la síntesi asimètrica. Són compostos enantiopurs que combinen amb un centre metàl·lic per quelació, per formar un catalitzador asimètric. És un catalitzador, un dels productes més avançats en aquest tipus d'activitat. Un equivalent de catalitzador afecta molts equivalents de reactants. El primer d'aquests productes, la difosfina DiPAMP, va ser desenvolupada per William S. Knowless en 1968, de Monsanto Co., i va ser utilitzat per la producció industrial de L-DOPA. L'any 2001 va guanyar el premi Nobel.

La L-DOPA és una droga psicoactiva que es troba en diferents plantes i aliments, per exemple en *Mucuna Pruriens*. Es sintetitza a partir dels aminoàcids essencials L-fenilalanina i L-tirosina en el cervell del mamífers.

Esmentem per destacats el BINOL, BINAP, TADDOL, DuPhos (el darrer un lligand fosfina). Se n'han preparat milers per a elegir els millors.

Molts d'aquests lligants tenen un eix de simetria C₂, que limita el nombre d'alternatives de reacció, i per tant incrementa l'enantioselectivitat, millora el rendiment i facilita la purificació.

Aquest exemple tan sols, que és complicat, permet veure la importància capital de la quiralitat en el món de la salut i els nous fàrmacs.

3.- Fullerens i nanotubs.

Degut a la gran diversitat de formes possibles, aquests productes, sense carbonis asimètrics poden tenir una geometria quiral de forma. Això ja comença a ser química clàssica. Degut a les seves propietats superficials, al Japó ja hi ha pilotes de golf recobertes amb fullerenes.

En el tema d'interès actual, nanotecnologia, quan els nanotubs són quirals s'identifiquen pel CRV, Vector d' Enrotllament Quiral (Chiral Rolling Vector), que no ha de ser coincident amb l'eix de simetria. Aquesta quiralitat li dona característiques especials per la utilització pràctica i els fa apropiats per a determinades separacions moleculars.

4.- Hexahelicè

Un altre exemple estèticament preciós, és l'hexahelicè, una molècula formada per sis hexàgons de benzè connectats al del costat, en forma d' espiral, de manera que el darrer anell està més amunt que primer, sense unir-se. És una molècula espectacular que fa pensar en un tirabuixó o en una hèlix de vaixell oberta, o encara millor en un boomerang bastant tancat. Les configuracions s'anomenen *P*- i *M*- segons la rotació específica.

5.-Enantiòmers del 2,3-pentadié

Aquest producte no té carbonis asimètrics. Entre el segon i el quart carboni hi ha dos dobles enllaços olefínics, separats per un carboni, els al·lens. Aquest conjunt $C=C=C$ no pot girar. Per tant es comporta com si fos un nucli asimètric, però no té cap carboni d'aquest tipus, i fins i tot té un pla de simetria C_2 . Hi ha els dos enantiòmers. Hi ha molts derivats possibles.

He esmentat cinc exemples d'aquest tipus de quiralitat. N'hi ha molts.

FÀRMACS I PLANTES. RECERCA I NOUS FÀRMACS

El dia 15 de març d'enguany, la Dra. M^a José Alonso Osorio va llegir aquí el seu discurs d'ingrés en aquesta Acadèmia de Farmàcia, sobre: **PLANTAS MEDICINALES, DEL USO TRADICIONAL AL CRITERIO CIENTÍFICO**. Els hi recomano la memòria del seu discurs, per l'interès que té.

Indicà que al Catàleg General de Medicaments, se n'hi troben 150 que en la seva composició, contenen productes extractius de plantes medicinals, però aquest medicaments no es consideren dins la Fitoteràpia. Fa un repàs legislatiu, fa veure la necessitat i els avantatges del consell professional en relació a l'ús tradicional.

Descriu la llista de monografies comunitàries de plantes que s'està preparant. Però permetin-me destacar el que exposa del Fonoll i del Hipèric, i les descripcions històriques de les dues plantes, des de l'antigor, són apassionants i inclús les curiositats, llegendes, refranys, i utilitzacions màgiques que exposa, són insuperables i plenes de bon humor.

És una molt bona introducció al tema.

El passat

Tots sabem que les espècies vegetals van constituir el primer remei als problemes de la salut dels humans. El coneixement i bon ús de les plantes medicinals és un tema fascinant, hi ha documents amb escriptures, per exemple en papyrus egipcis, del segle XVII abans de Crist, ara fa uns 3700 anys. S'hi descriuen matèries d'origen animal, també de vegetal i de mineral que ja s'administraven en forma de pols, píndoles, supositoris, terrossos o galetes.

Mil anys després, a Babilònia, per ordre del Rei Mardukapilidine II, 770 anys a.C., va fer construir uns jardins on hi feien créixer 64 espècies de plantes medicinals. Tenien a l'abast 120 substàncies minerals, 250 plantes i 180 remeis d'origen animal. Entre les drogues eficaces, senyalar, el baladre, beleño, *Hiosciamus albus*; la mandràgora, mandràgora, *Mandragora autumnalis*; el cànem, cañamo, *Cannabis sativa* i el cascall, adormidera, (*Papaver somniferum*), [opi].

Tot i la rellevància gegantina, gairebé passo per alt l'Índia i la Xina. La *Farmacologia xinesa Pen-ts'-ao*, tenia 8.160 fórmules que es preparaven a partir de 1.871 substàncies.

El desenvolupament a l'Índia fou remarcable; hi creixen i s'hi produeixen moltes plantes medicinals. L'exportació està essent una considerable font d'ingressos. Encara no s'han estudiat científicament totes les espècies vegetals d'aquest país.

Cal esmentar “el pare de la medicina”, Hipòcrates, va néixer a la illa de Cos, en el mar Egeu, l'any 469 aC. Va fer una destacada utilització de plantes; indicar que encara avui el seu jurament té vigència i es fa, si bé la referència a l'avortament ara pot plantejar dubtes.

Entre el aleshores molt avançat món àrab, el metge més famós fou Abu Ali Ibn Sina, 980 -1037; normalment n'hi diem Avicena. Va dedicar-se a la medicina, metafísica, filosofia, astronomia, geometria, i a la lògica. Va fer moltes traduccions.

Cal esmentar el metge Dioscòrides, Dioscorides Phdanius. Nasqué a Cilícia, aleshores Grècia, ara Turquia. Va néixer al segle I. Fou metge i escriptor de medicina, autor d'un excel·lent i famós tractat de botànica medicinal en 5 volums. Nosaltres tenim la sort de tenir

el magnífic *Dioscòrides Renovado*, fet pel Dr. Pius Font i Quer i editat a Barcelona, la primera edició fou de l'any 1961. Tot apassionant però avui no ho podem tocar.

El present

Tots sabem que les plantes medicinals s'utilitzen avui força, també en la medicina popular, sovint amb resultats bons. Destacar que els seus principis actius sovint es troben biològicament equilibrats per la presència de substàncies relacionades, que mitjançant connexions recíproques ajuden a que no sigui fàcil que es produeixin acumulacions en l'organisme i aleshores els efectes indesitjables estan limitats.

Hi ha una excepció, les plantes verinoses, curatives, òbviament no s'han d'utilitzar mai sense l'opinió, la prescripció i la supervisió del metge i del farmacèutic. Recordar que el que mata és la dosi i no el verí.

Pregunta: Encara s'investiga, sobre plantes medicinals, encara s'hi treballa?

La resposta és afirmativa i té un triple vessant. El primer és:

PRIMER

Recerca Incremental Avançada en el Món de Principis d'Origen Vegetal

És recerca addicional, per millorar el nivell de coneixements que ja tenim i que sovint utilitza les tecnologies més recents, per exemple analítiques, es treballa amb les més avançades. L'objectiu és estar a l'alçada de les actuals i sobretot futures exigències regulatòries. Així s'assegura la qualitat.

Al nostre país tenim bons professionals a bastants llocs. Moltes d'aquestes recerques es duen a terme en Universitats, en Facultats de Farmàcia, també de Química i Enginyeria, en departaments de Farmacologia, Química Terapèutica, Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Físicoquímica, Bioquímica i Biologia Molecular, Productes

Naturals i Biologia Vegetal, Química Física, Química Orgànica, Química Analítica, Enginyeria Química, etc. A la UB i en altres Universitats i Centres de Recerca, sovint amb la col·laboració d'empreses.

A la Facultat de Farmàcia de Barcelona, se'n fa i de molt alt nivell. Esmentar el Dr. Cañigueral i la seva esposa, amb projecció internacional. Tenen treballs molt interessants pel tema d'avui, com: *El análisis enantiomérico en la caracterización y evaluación de plantas medicinales*, també *Application of Multidimensional Chromatography to the Enantioselective Characterisation of the Essential Oil of *Europatorium bunifolium** i molts altres. Són treballs que permeten, per exemple, millorar la qualitat i l'eficàcia dels olis essencials.

Aquests treballs ha permès per primera vegada, la caracterització de la important planta medicinal *Europatorium bunifolium* des del punt de vista metabòlic.

L'aroma i fragància de components quirals en productes naturals sovint està determinada per una distribució específica d'enantiòmers, característica de les espècies i de les condicions mediambientals, d'assecatge, de conservació, de temperatura, d'humitat, d'època de recol·lecció, etc, i amb el temps es poden alterar.

Aquest control d'enantiòmers és imprescindible perquè influeix en la qualitat dels productes finals, en els valors nutricionals, en les propietats sensorials i en l'activitat biològica, però a més a més, per sort, les autoritats regulatòries d'Europa i la FDA de EUA ho exigeixen. Tot això per tenir bona qualitat.

Un cas clar i senzill, el (R)-(+)-limonè fa olor de taronja mentre que el (S)-(-)-limonè el fa de llimona. Ja hem dit que l'activitat terapèutica pot ser diferent i a vegades oposada.

Les plantes han estat unes grans subministradores de compostos ben coneguts. La farmacognòsia facilita les eines per identificar, seleccionar i processar els productes destinats a l'ús medicinal. Això és així perquè la majoria de productes actius naturals són metabòlics amb estructures molt complexes. Aquesta complexitat condueix a que primer s'obtinguin i estudiïn els d'origen natural i després, per seguretat, disponibilitat, sostenibilitat i preu es procuri gairebé sempre obtenir-los per síntesi, quasi segur per síntesi asimètrica.

La morfina, cocaïna, digital, quinina, nicotina i muscarina, per exemple fa anys que els obtenim de les plantes, o aquestes han estat la base per a fer-les després sintètiques. Quan fem això sembla que fem un pas enrere; quan els productes són naturals, tenen quiralitat intrínseca, ja hem dit i repetit que la natura és quiral. Als productes de síntesi els hi hem de donar aquesta característica, tecnològicament. Per sort i degut al rigorós treball fet, i als coneixements científics aconseguits, aquesta Qualitat Total pot assegurar-se. Cal treballar bé, investigar i desenvolupar adequadament.

Pensant en globalització, aquest tipus de recerca és i serà imprescindible a mesura que es vagi desxifrant la utilitat terapèutica de gran nombre de plantes medicinals, també de regions llunyanes, de gran superfície en les que hi existeix una elevadíssima quantitat de plantes no estudiades.

SEGON

Recerca pel Descobriment de Nous Candidats a Fàrmacs.

Les plantes medicinals han tingut i tenen un protagonisme destacat.

Un exemple paradigmàtic. El paclitaxel s'utilitza pel tractament de diferents tipus de càncer. Va ser descobert al Research Triangle Institute el 1968. El van aïllar de l'escorça del teix del Pacífic, *Taxus brevifolia*; es va estudiar l'activitat antitumoral en una extensa gama de tumors. Va determinar-se l'estructura molecular. És un diterpè cíclic derivat del nucli del taxà, té un anell d'oxetà de quatre membres i una cadena amídica. S'obté per semisíntesi basada en la 10-acetilbacatina que s'obté del *Taxus bacata*, en plantacions adequades. Es pensa que la síntesi total pot obrir la porta a derivats amb un major potencial terapèutic, que no es troben a la natura. S'utilitza per a càncers de pulmó, d'ovaris, de cap, de coll i de pit i també en formes avançades del sarcoma de kaposi. També com a fàrmac antiproliferatiu per recobrir *stents* per evitar la estenosi coronària.

El nom comercial és: Taxol.

Un altre exemple: pel tractament de la malaltia d' Alzheimer s'utilitza la galantamina, descoberta amb plantes similars als nostres narcisos, és la *campaneta d'hivern de Voronov*, al Càucàs, també s'utilitza per altres malalties d'origen vascular.

Moltes estructures moleculars utilitzades en el desenvolupament de fàrmacs han tingut un origen natural. A part de la gran diversitat molecular, un dels avantatges d'aquesta font és que una part important de la feina, la part relacionada amb la quiralitat, ja està feta per la natura.

Fins ara o fins fa poc, el procés que s'havia seguit a partir de la planta era llarg, laboriós i es necessitaven molts recursos econòmics. Calia sotmetre els extractes a moltes separacions cromatogràfiques preparatives per aïllar les diferents substàncies, i purificar-les bastant per a sotmetre-les als assajos adequats a les dianes terapèutiques escollides. Les quantitats inicials necessàries no eren petites. Però tot i així es tenien bons resultats.

Actualment, per identificar molècules bioactives es fa per una tècnica HTS (High Throughput Screening), tria d'alta productivitat. Es combina amb la química combinatòria que proporciona milers de candidats en poc temps. L'estratègia de l'estudi del fraccionament es basa en la utilització de l'espectroscòpia de masses (MS) o ultraviolada, (UV) fent comparacions versus bases de dades espectroscòpiques, de biblioteques de compostos prèviament descoberts i sovint descrits a la literatura. L'impacte de l' HPLC combinat amb diferents espectroscòpies, ha estat enormement positiu.

S'han desenvolupat molts tests *in vitro* per avaluacions de productes de plantes i dels seus components per escollir els més adequats i actius, encara que sovint no puguin predir exactament el comportament *in vivo*.

Elecció de dianes. En les societats que en diem avançades, com l'europea i altres, el càncer, les malalties autoimmunes, les del cor i de l'artèria coronària són les causes de mort més preponderants. Les infeccions microbianes també han tingut un impacte molt rellevant. Al principi d'aquest apartat, hem esmentat el paclitaxel. El tractament d'aquestes malalties ha millorat degut a noves drogues, moltes d'origen natural.

TERCER

Noves Fonts de Molècules per a l' Obtenció de Fàrmacs i Productes d'interès

Aquestes noves fonts són totes a partir d'organismes vius, per tant amb l'homoquiralitat ja a punt.

A Partir de Peixos

Els romans ja coneixien el potencial del mar en productes bioactius. En el primer segle de la nostra era, Domicià va ser acusat d'enverinar el seu germà Titus amb un verí del peix llebre, *Aplysia dactylo-mela*. (Però segurament morí de malària). Fins ara un cert nombre productes descoberts en organismes marins s'han avaluat contra el càncer. Alguns amb bons resultats.

El producte més conegut al nostre país, descobert, desenvolupat i comercialitzat per l'empresa Farmamar, és el Yondelis, descobert en el peix tunicat colonial, *Ecteinascidia turbinata*. Ara ja es fa per síntesi química, seguint la millor evolució aconseguida. El 2007 va rebre l' Autorització de Comercialització de la Comissió Europea pel tractament de determinats tipus de sarcoma. El 2009 va rebre l'autorització de la C.E. i de la FDA pel tractament del càncer d'ovari, per la combinació amb Doxyl / Caelyx. Es vendrà a tot el món.

Amb aquest producte s'estan fent assajos de fase II pel càncer de mama, de pròstata, de pulmó i per tumors pediàtrics. Algunes d'aquestes aplicacions terapèutiques, molt probablement s'aprovaran.

M'he estès una mica. Ara molt breument esmento algunes recerques finalitzades darrerament:

Estudis clínics d'agents anticàncer derivats de fonts marines. Estat actual. (2008)

Obtenció d' àcids grassos poli-insaturats a partir de subproductes de peix, de potencial utilització com productes farmacèutics i nutracèutics. (any 2008)

Cèl·lules mare a partir de peixos de granja per regeneració de teixits i amb potencial farmacèutic. (2006)

Utilització del peix zebra per avaluació de compostos inhibidors de Hedgehog, com a nova plataforma de noves drogues anticàncer. (any 2009)

Fàrmacs antimicrobians i antibacterians per l'aqüicultura de Noruega. (2008)

Avaluació de coles de peix com a lligants en farmàcia. (2005)

A Partir d' Algues

Exemples de recerques finalitzades fa molt poc:

Característiques estructurals i activitat antitumoral d'un nou producte, chrisolaminaran, obtingut de l' alga Synedra acus. (2010).

Alcaloides feniletilamínics, indòlics halogenats i altres alcaloides trobats en algues grises, verdes i marrons, d' interès per les seves propietats farmacològiques. (2010).

A partir d'algues blaves, procés de preparació de cianovirin-N com agent antiviral (2010.)

Activitat antivírica de polisacàrids de l'alga "laminaria japonica" per la grip tipus A. (2010).

Potents antivírics inhibidors del herpes tipus HHV-1, en humans, de l'alga "gigartina acicularis" i altres. (2009).

Activitat estimulante de polisacàrids derivats d'algues, sobre la secreció d'insulina, in vitro. (2008).

Composició de alga spirulina para combatir los efectos de un excesivo consumo de alcohol (Patent. 2007).

A Partir de Fongs

Els fongs són un grup d'organismes que de sempre s'havien inclòs en el món dels vegetals, però que actualment es consideren com un regne independent per les seves peculiars característiques: no realitzen la fotosíntesis, molts no tenen cel·lulosa en la paret de les seves cèl·lules, la seva substància de reserva és el glicògen (substància típica dels animals) i es reproduïxen per espores.

Dos exemples destacats:

La ciclosporina es va trobar en fongs aïllats de mostres de sòl de Noruega.

La rapamicina, trobada en fongs de mostres de sòl del nord del Japó.

Les dues han fet possibles els transplantaments d'òrgans per la seva acció immunosupressora.

Apart dels transplantaments, la ciclosporina s'utilitza en la psoriasi, en dermatitis atòpiques severes, en urticària crònica autoimmunitària, i en artritis reumatoideia. S'ha utilitzat en cassos de colitis ulcerosa; també en altres aplicacions.

El darrer any s'ha dut a terme molta recerca basada en fongs; en l'actualitat també. N'esmento tres finalitzades molt recentment.

Àcids ganodèrics de Ganoderma lucidum. Metabòlits secundaris de fongs superiors pel descobriment, estudi de bioactivitat, farmacologia, bioproducció i per la seva futura aplicació farmacèutica. (2009).

Descobriments d'agents anticàncer d'origen natural. A partir de plantes tropicals, cianobacteries aquàtiques i fongs filamentosos. (2009).

Fungal biotransformations of cannabinoids: potential for new effective drugs. (2009).

He fet la recerca documental centrada en els darrers anys. En algun tema, tan sols en el 2010. Veïem que aquests camps, no allunyats de

les plantes medicinals, estan ben vius. La quiralitat natural els uneix i és l' atractiu destacat.

Altres vessants.

Per raons òbvies, de temps, etc, i pel meu insuficient coneixement, avui no tocarem el **món dels microorganismes com a fonts de producció de fàrmacs**, que ha tingut un enorme desenvolupament en el camp dels antibiòtics utilitzant l'enginyeria genètica. Tampoc el món del **verins i toxines**, d'origen natural, de gran potencial futur i amb nombroses recerques en marxa, esperonades per la seva potent bioactivitat.

QUÍMICA COMBINATÒRIA

La química combinatòria permet la creació ràpida de biblioteques químiques, o sigui, de mostrateques o quimioteques, de col·leccions de molècules, amb característiques estructurals conegudes i semblants per sectors. És la base de mètodes actuals de disseny de fàrmacs.

S'ha implantat en moltes empreses farmacèutiques que fan recerca pel descobriment de nous principis actius i també en centres de recerca. No forma part de la Química Fina Farmacèutica, és una etapa anterior, però són dues activitats que sovint tenen relació en l'obtenció de nous fàrmacs.

L'objectiu de la química combinatòria és estalviar temps i matèries en el descobriment d'un nou fàrmac, i avançar-se a la competència. La primera empresa que aconsegueix un producte nou, o desenvolupa un procediment original, té avantatges notables en patents i en aspectes comercials i d'autoritacions; el temps és un factor rellevant.

Cal distingir quatre possibles esquemes de síntesi, en la síntesi conjunta es barregen molts productes de reacció dels que resulten molts productes a l'hora en el mateix recipient. Es fan unes anàlisis

d'activitat biològica per després comparar, esbrinar i aconseguir el producte o productes més actius.

Una altra sistemàtica consisteix en fer moltes síntesis a l'hora però de manera separada i ordenada per facilitar la identificació de l'activitat de cada producte determinat. Les condicions de reacció s'agrupen per similituds, de manera que, per exemple, en un sol bany poden posar-s'hi molts mini-reactors, amb agitació simultània, o temperatura igual, o agitació però canviant altres variables com pot ser quantitats d'algun reactiu, etc.

Per a determinats tipus de productes va desenvolupar-se una tercera variant, la síntesi en fase sòlida, aleshores cal tenir suports adients però l'aïllament està resolt o simplificat. No sempre és possible. Ha estat molt útil per exemple en el cas de pèptids. És la modalitat més creativa ja que estem acostumats a fer la major part de reaccions en fase líquida.

S'han creat empreses especialitzades que han posat a punt tecnologies combinatòries específiques per a treballar en fase líquida, és la quarta possibilitat.

En qualsevol d'aquests quatre sistemes, també s'han hagut de desenvolupar mètodes analítics i de quantificació de propietats, adequats.

La validació de les col·leccions de productes té elevada rellevància, ja que si es guanyés velocitat però es perdés fiabilitat, la utilitat final seria dubtosa. Les característiques de la diana escollida influeixen molt en la selecció del sistema.

S'estima que en ocasions es poden estalviar quatre o cinc anys sobre un temps total necessari d'uns dotze anys per a obtenir un nou fàrmac.

A vegades, la química combinatòria es correlaciona amb paràmetres QSAR, *Quantitative structure-activity relationship*.

Tant a Catalunya com a la resta d'Espanya, han aparegut nombrosos grups que empren la Química Combinatòria. És un eina que cal tenir ben present.

És possible que la química combinatòria tingui una posició dominant sobre qualsevol altre aproximació al disseny modern de fàrmacs.

LA QUÍMICA FINA FARMACÈUTICA

Amb una tercera part de la producció mundial, Europa és la primera regió del món. Considerant tot el camp químic, Espanya és el cinquè estat europeu en producció química i el setè mundial.

La indústria química espanyola es troba fortament concentrada a Catalunya, amb el 50% de la producció de l'estat. A Catalunya tenen l'origen el 50% de les exportacions espanyoles de productes químics.

Per subsectors, l'activitat principal és la química bàsica, representa el 48% del total. La química bàsica catalana és el 60% de la de l'estat.

És destacable la química fina catalana, ja que representa el 66% del total de l'Estat. Els productes de química fina estan definits per la elevada puresa, rigoroses especificacions de composició i alt valor afegit.

A Catalunya tenim bastants Laboratoris Farmacèutics que tenen una empresa de Química Fina Farmacèutica. També tenim empreses d'aquest tipus sense laboratori farmacèutic. Produeixen fàrmacs, principis actius farmacèutics, APIs, que venen per tot el món i, sobretot, a l'empresa farmacèutica del mateix grup, si és el cas.

Fa uns tres anys, a Catalunya hi havia unes 24 empreses de principis actius farmacèutics, d' APIs, que operaven en unes 28 plantes de producció, i facturaven per aquest concepte uns 900 milions d'euros, el 80% del total de l'estat. Estan agrupades en una associació amb seu a Barcelona, que es denomina AFAQUIM. Algunes també pertanyen a FEDEQUIM. El 75% de la producció estava i està dedicat a l'exportació, principalment per a la producció per part de la indústria farmacèutica, de medicaments genèrics a tot el món. Aquestes empreses contribueixen a que l' Estat sigui el segon país d' Europa en aquest sector d' APIs. Exporten a més de 100 països. De fet, la indústria farmacèutica i la de química fina farmacèutica estan dedicades al mateix objectiu, la salut de la població. L'objectiu d'ambdues és col·laborar a fer bons medicaments; es complementen.

A aquesta xifra de 900 milions d'euros s'hi arribà pel descens de la producció: en pes 1 – 2% i per la reducció de preus, un 4-5%.

El motiu d'aquesta davallada fou la pèrdua de competitivitat de les empreses occidentals, degut a la globalització. (*)

S'ha trobat que, per exemple l'Índia havia col·locat tres de les seves empreses d'APIs entre les deu primeres del món i desplaçat a Itàlia del seu habitual primer lloc. L'Índia ho ha aconseguit incrementant la valorització de la bona recerca que duen a terme i augmentant la inversió en R+D+I, també en equipaments industrials i enginyeria, en GMPs, en formació i en capacitat humana, com a resultat d'una planificació integral. L'Índia té una bona formació anglesa, àmplia i també de tipus tècnic-industrial.

Tot i així, en química farmacèutica l'Índia no veu el seu futur en síntesi química assegurat; l'actual situació de privilegi la veu amenaçada. El nivell econòmic de l'Índia ha pujat i ja té més de 300 milions de persones de classe mitja, superant la població total dels Estats Units. L'Índia està revisant com pot mantenir els baixos costos que tingué. Si el futur d'aquest sector és complex per l'Índia, encara ho és més per a Catalunya, tot i que ja tenim un clúster eficient en aquesta activitat.

La Xina està a un nivell de costos més baix, ha avançat i té molta mà d'obra disponible. Té potencial pel futur.

Això ja ho havien detectat els diversos industrials catalans que tenen fàbriques a la Xina, o estan lligant acords de fabricació. També a altres països, Mèxic, Malta...

Les nostres empreses i centres tecnològics han millorat treballant molt aspectes tècnics i legals necessaris, esmentaré:

1r. Tema medi ambient. Les empreses catalanes estan a un nivell alt, havent introduït millores adequades, sobretot en emissions, VOCS i residus; l'economia atòmica s'ha implantat. Els dotze principis de la Química Verda, s'han difós i s'estan introduint. L'estalvi d'energia s'ha dut a terme.

() El COPCA ha liderat un projecte pel Reforç de la Competitivitat de la Química Fina Farmacèutica de Catalunya; d'aquí s'ha obtingut bastants d'aquestes xifres.*

2n. Utilització creixent de l'enginyeria química per millorar qualitat i seguretat, adaptant-se a les necessitats termodinàmiques de les noves molècules, reaccions i processos. És ben sabut que els reactors polivalents fa temps que van morir. Les millores de diferents tipus que es poden aconseguir en determinades reaccions per la rigorosa utilització de l'enginyeria química són considerables.

3r. Aplicació de BATS, Best Available Technologies i BRETTS, Best Reference Technologies.

4t. Aplicació de les GMPs, no tan sols a producció sinó també a desenvolupament i recerca, d'acord amb les actuals exigències regulatòries. Sens dubte s'augmenta la càrrega burocràtica però també la seguretat qualitat i constància dels productes i això val la pena.

5è. Alguns instituts catalans de recerca i parcs científics, s'han especialitzat en camps químics d'interès especial i ofereixen els seus coneixements, expertesa, equips i plataformes a les empreses que ja els utilitzen; esmentem: polimorfisme, catàlisi asimètrica, noves formes cristal·lines, química supramolecular, cristalls líquids, química verda... Aquesta col·laboració s'ha d'incrementar.

Els nostres plans oficials de millora científica i tècnica, basats en la societat del coneixement, han de tenir lloc en les tres lletres R+D+I, en les tres. S'espera que aquestes actuacions es traduiran en l'augment de les patents en explotació i per tant en el retorn a la societat de la inversió feta en recerca, col·laborant en l'economia del país i contribuint a millorar els resultats empresarials, tot ajudant a la sortida de la actual crisi i per tant generant benestar.

Per la relació amb la química fina farmacèutica, esmentaré que en els darrers cinc anys, degut a l'empenta d'empreses farmacèutiques, químiques i biotecnològiques existents, més de dues-centes empreses, moltes petites, bastants de nova creació, s'han incorporat al sector biotecnològic. Sense cap dubte, Biocat, la Bioregió i altres iniciatives d'aquest tipus han estat un estímul clar. La simbiosi química - biotecnologia ja ha donat fruits.

EXEMPLES VISCUTS. QUIRALITAT I FARMÀCIA. BIOTECNOLOGIA

El 17 de maig de 1987, ja ha fet 23 anys, el Dr. Joan Uriach Marsal, en l'acte de ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, llegí el discurs: "La repercussió de la Biotecnologia en la Medicina i en la Farmàcia". Aquell avançat discurs fou premonitori. Tots co-nexem la gran evolució que la biotecnologia ha tingut en les molt diverses facetes d'aquest tema multidisciplinari.

El Dr. Uriach no es limità a parlar, sinó que diferents idees relacionades varen convertir-se en realitats industrials en el Grup Farmacèutic Uriach.

El primer treball que recordo en el tema d'avui fou l'estudi, desenvolupament i implantació de l'obtenció de la Taumatina. Uriach tenia a la venda aquest producte, amb molt d'èxit, extret de la planta africana *Taumatococcus Daniellii*, (taumatos-miraculós i *Daniellii* ve del nom del descobridor de la planta), que creixia i creix en el sotabosc d'una petita regió africana. S'utilitzava com a edulcorant no caldric i reforçador de sabor amb efectes de llarga durada, tan per aplicacions humanes, xiclets, etc., com per a additiu d'alimentació animal. La Taumatina és tan bona que si se'n barreja una molt minsa quantitat amb el farratge, els ruminants el troben molt bo, mengen més i s'engreixen abans. Com veuen tot és natural i vegetal. L'èxit fou gran, però n'hi havia poca de Taumatina, el preu va pujar i es convertí en prohibitiva per alimentació animal.

El Dr. Uriach va dir-me: Per què no la fem nosaltres per biotecnologia? No havíem mai fet res d'això, ni anàlisi genètica, ni sintetitzat cap gen, ni optimització-humanització de gens, ni havíem fet expressió en microorganismes, ni en plantes, ni treballat en reactors fermentadors, ni... Per ajudar-nos i impulsar-ho varem "recuperar" pel país un català que estava a EUA fent recerca avançada, el Dr. Ignasi Faus Santasusana, bioquímic i expert en enginyeria genètica; va venir a treballar amb nosaltres, vàrem formar un excel·lent equip i ho vàrem fer i va anar perfecte. Tot el procés es va estudiar, provar, desenvolupar, escalar, patentar, llicenciar i s'utilitzà en diferents empreses nacionals i europees.

Per PCR es va generar un oligonucleòtid que codificava la síntesi de la proteïna de 244 residus d'aminoàcids. Abans s'havia recollit informació i efectuat totes les anàlisis necessàries.

La taumatina està al llibre Guinness del rècord. És l'edulcorant més dolç conegut. 2500 vegades més dolç que el sucre. També és un reforçador de sabors, *flavour enhancer*. S'identifica com a E 957. Es va fer la patent europea: "*Preparation process of a natural protein sweetener*" i el treball "*Expression of a synthetic gene encoding the sweet tasting protein thaumatin in Escherichia coli*". (Veure bibliografia)

Uriach va esser la primera empresa que encarregà un treball a l'acabat de crear Centro Nacional de Biotecnología, de Madrid. El desenvolupament el vàrem fer amb la càtedra de Enginyeria Química de la UAB que, gràcies a aquest projecte, es va equipar amb fermentadors pilot per utilització per empreses. La taumatina és una proteïna quirals amb aminoàcids, naturalment L.

Un altre tema.

Quan a la pràctica industrial no hi havia gaire cosa en síntesi enantiomèricament pura ja estàvem segurs de que els productes quirals s'introduïrien en el món de la farmàcia i veterinària, de que el tema creixeria com ho ha fet.

Vàrem començar fent *chiral building blocks*, *chiral auxiliaries* i un *primer catalitzador quirals*.

Vàrem ser dels primers del món, potser els primers, a fabricar, en quantitats molt elevades, les benziloxazolidinones del Dr. David A. Evans. El Dr. Evans ha estat distingit amb premis d'alt prestigi com el Max Plank d'Alemanya el 2003, la Nagoya Medal del Japó també el 2003, i ja el 1982 havia estat premiat amb el ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry, fins a un total de 32 distincions del màxim nivell. Tan sols li manca el Nobel. Vàrem fer aquestes oxazolidinones amb molt alta qualitat, i a un preu baix; la diferència entre nosaltres i altres subministradors era enorme, tant que el propi Dr. Evans ens va escriure una carta de reconeixement i felicitació. Ell no sabia que havíem desenvolupat un mètode sintè-

tic que partia d'un subproducte de la síntesi d'un antibiòtic d'ampli espectre. Així ja ajudarem a la sostenibilitat.

Vàrem escalar 4 oxazolidinones, la benzil i la fenil, amb els dos enantiòmers de cada una. Vàrem treballar en bis-oxazolines, vàrem fer el (S)-tert-leucinol per resolució enzimàtica i preparar la L-tert-leucina i a D-tert-Leucina, a petita escala el (R) i (S)- binol. També el (2R,3R)-butadiol, com veuen un diastereoisòmer que era el necessari entre els quatre possibles.

Per desenvolupar aquestes síntesi delicades a nivell gran, vàrem prestar moltíssima atenció a l'Enginyeria Química. L'enginyeria química ha tingut i tindrà un paper decisiu en la química fina. S'entén si es recorden els orígens al nostre país de la química Fina. Vàrem treballar amb la Universitat Politècnica de Barcelona, amb l' IQS i conjuntament amb Universitats estrangeres. Aquestes experiències ens van permetre fer processos que amb reactors i tecnologies normals no donen la puresa, qualitat i preu adequats. També és d'utilitat en reaccions potencialment explosives o *run away*. Els dotze principis de la Química Verda formaren part del nostre catecisme.

Vàrem dur a terme destacats desenvolupaments tecnològics que ara no detallem.

Al principi del discurs he parlat de la importància de l'equip, això és veritat tant mirant amunt com avall. Vàrem ser afortunats de tenir un President i una Direcció de I+D que ens permeté fer projectes i inversions molt atrevides, en quiralitat i en altres coses, que bastant sovint sortiren bé.

L'antiga llei de patents espanyola, heretada del franquisme, va permetre que les empreses s'entressin a treballar i fer patents de processos alternatius, originals i desenvolupats a Catalunya, que ha estat i és un país molt fort en Química Fina, amb potents empreses nacionals i estrangeres i ubicades aquí. També es treballa fora, al país més adequat, com Xina, Índia, Malta, etc. Aquest tipus de productes permet el transport on sigui.

Amb aquest esperit vàrem crear a Barcelona, la Asociación Española de Bioindustrias, a la PIMEC; el Dr. Agustí Contijoch, el

President, que ens va deixar fa pocs anys, ens va acollir. Vàrem funcionar uns anys, sense cap ajuda oficial ni cap recolzament.

El que els parla, va anar al Japó en representació de l'Estat espanyol, a explicar i comentar les activitats espanyoles en biotecnologia. Posteriorment, va formar-se a Madrid ASEBIO, Asociación Española de Bioempresas, que està fent una bona tasca.

No fa gaire, el Dr. Pere Berga ens deia que la recerca que Catalunya està duent a terme, amb participació de les farmacèutiques catalanes grans i amb fort ressò internacional, no hauria estat possible, si no hi hagués hagut l'aportació de la biotecnologia, prèviament desenvolupada. Destaca ara BIOCAT en recerca biomèdica. Cal continuar en les tres lletres: R+D+I. És lògic, però fins ara ens hem centrat molt en la primera.

QUÍMICA COMPUTACIONAL. CATÀLISI ASIMÈTRICA

Si hem d'obtenir un fàrmac, un BPC (*), una molècula química, amb puresa elevada, per un procés ràpid i selectiu, amb un cost reduït, amb un rendiment elevat, amb seguretat, sense contaminar, sense subproductes, essent respectuosos amb el medi ambient, i en quantitats rellevants, gairebé en un 100% de casos estarem parlant de catàlisi. Per fer les coses bé en química i especialment en química farmacèutica la catàlisi és gairebé imprescindible.

Això és cert tant per quantitats de milions de tones com és el cas dels derivats del petroli fins a la més petita reacció en medicina. Si tenim en compte que les dianes de molts dels fàrmacs sovint van dirigides a receptors acoblats a proteïnes G, amb aminoàcids, hidrats de carboni i lípids, tots quírics, els fàrmacs que han de interactuar amb aquests receptors han de ser forçosament enantiomèricament purs i totalment definits molecularment.

Els receptors acoblats a proteïnes G estan implicats en moltes malalties i són la diana d'aproximadament el 30% de les drogues modernes. Això està clar sempre, però és absolutament imprescindible

(*) BPC. Bulk Pharmaceutical Chemical, Principi actiu.

quan un enantiòmer o diastereoisòmer, té una activitat determinada i l'altre la té diferent, oposada, o inclús pot ser mutagènic. I això com vostès saben, ja ha passat. No ha de tornar a passar.

Fent balanç, fins ara no ho hem fet del tot malament, ja que la fam al món ha baixat moltíssim i la vida s'ha allargat molts anys. Però encara queda molta feina a fer i no ens podem quedar a mitges. Crec que fins ara hem fet més coses pels homes que pel planeta terra.

Ja en el món actual, els catalitzadors han tingut un paper positiu i clau. Si pensem una mica, sobretot en química industrial, els exemples són ben coneguts i surten sols. La vida de la humanitat actual, sense catalitzadors és impossible. Els catalitzadors han ajudat al nostre món i continuaran fent-ho, cada vegada més. En essència, un catalitzador abaixa l'energia d'activació en una reacció i per tant n'augmenta la velocitat. Cada vegada es poden dissenyar més acurats.

El desenvolupament metodològic d'eines de càlcul i l'abaratiment de la informàtica per aplicacions científiques ha permès avançar en modelatge de reaccions catalítiques.

Ja van ser decisives les aportacions del premi Nobel 1998, John A. Pople i Walter Kohn, Pople pel desenvolupament de mètodes computacionals que permeten estudiar les propietats moleculars en processos químics i Kohn per la teoria funcional de la densitat electrònica, formulada força anteriorment, el 1963.

Amb aquestes bases, s'han desenvolupat tècniques basades en la mecànica quàntica que poden ser utilitzades directament pels químics orgànics, com és la utilització de núvols de densitat electrònica i de potencials electrostàtics. Tot això ara és més assequible, la feina per a fer prediccions computacionals s'ha facilitat enormement. El cost ha baixat i la precisió ha pujat molt, especialment per a molècules petites. Degut al bon nivell que es va assolint s'ha incrementat la confiança en tècniques computacionals, que s'han comprovat quantitativament de manera experimental. Cada vegada s'avança més en les *proves* virtuals que permeten concretar i limitar molt bé la part experimental física necessària.

Com més difícil és l'objectiu a assolir en un tema, més necessària és l'aportació computacional. Permet optimitzar i comprovar-ho virtu-

aliment. Com més concordança es troba, més útils són els models computacionals, i és que s'han pogut adaptar amb precisió. Volem dir que com més complicat és l'objectiu, més necessaris són aquests mètodes.

Fins no fa molt els catalitzadors sovint s'havien trobat per *trial and error*, o per *serendipity*, procurant sempre treure partit de l'experiència. Però si pensem en les possibilitats que ja comencen a consolidar-se en química computacional, el panorama que comencem a veure clar és diferent i fantàstic.

Els mètodes computacionals no tan sols poden ajudar a dissenyar catalitzadors, sinó que poden predir noves reaccions catalítiques, i això inclús en síntesi asimètrica on es poden estimar sense experimentació els excessos enantiomèrics previsible. Els resultats són cada vegada més fiables.

El ventall de mètodes és gran. Per una banda, destaquen pels bons resultats els mètodes que combinen la Mecànica Quàntica i Mecànica Molecular (QM/MM), doncs permeten estudiar la reactivitat de molècules amb centenars d'àtoms. Per altra banda, els de Relacions Quantitatives Estructura Selectivitat (QSSR), que busquen correlacionar l'estructura del substrat i el catalitzador amb l'enantioselecció a partir de propietats moleculars mecanoquàntiques (QM QSAR). En conjunt, la informació detallada que proporcionen facilita la comprensió del sistema i l'avaluació dels paràmetres claus en el desenvolupament del catalitzador.

Les tècniques de química combinatòria que hem esmentat, tipus HTS produeixen molta informació, que cal triar. Ara les simulacions per ordinador són veritables experiències numèriques. El *virtual screening* permet centrar la tasca de síntesi en els candidats que prometen els millors resultats, estalviant temps. L'objectiu és fer les coses ben fetes, ràpidament i estalviant experimentació.

Esmentaré un molt difícil cas concret amb molt bons resultats assolits: es tracta de la doble inducció asimètrica en reaccions aldòliques catalitzades per prolina. Les reaccions aldòliques són un dels mètodes més versàtils de formació d'enllaços C-C. S'ha trobat un excel·lent acord entre les previsions computacionals i l'estereo-selectivitat experimental, tot i la complexitat del tema. És una bona confirmació de la validesa d'aquestes previsions.

El que he exposat és complex. Aquestes prediccions i tècniques s'apliquen també a temes més propers com:

- Predicció de la toxicitat genètica d'entitats que poden produir carcinogènesi en humans. Poden predir-se propietats físico-químiques, toxicològiques i ecotoxicològiques.
- Toxicologia “in silico” aplicada al registre REACH de substàncies. Es tracta de reduir les experiències amb animals vertebrats, per aconseguir-ho la legislació europea obliga a compartir les dades de la recerca. La Xarxa de Referència en Química Teòrica i computacional de Catalunya disposa d'investigadors preparats. Per a les empreses representa un estalvi econòmic notable. L'European Chemicals Agency adjudica a les tècniques computacionals la mateixa validesa que als assajos de laboratori, sempre que s'acompleixin determinades condicions.
- Treballs d'enginyeria avançada en microreactors per millorar la seguretat i la productivitat.
- Predicció de la formació de co-cristalls en molècules farmacèutiques.
- Predicció precisa d'energies lliures d'unió entre lligants i receptors, per l'aplicació en terapèutica.

Les tècniques computacionals han millorat molt en els darrers temps, tenen un paper imprescindible en catàlisi asimètrica i ja estan tenint una multiplicitat d'aplicacions avantatjoses en aquest i altres camps. Cal tenir-les sempre en compte. Això ho corrobora el fet que les empreses avançades ja les utilitzen habitualment. També hi ha empreses especialitzades que adapten aquestes tècniques i la pròpia expertesa a les necessitats dels clients.

En diferents Centres de Recerca, Parcs Científics i Universitats, hi tenim científics especialitzats de prestigi internacional, en aquests temes, que fan recerca i també treballen per empreses, en química farmacèutica i temes relacionats, en ciències de la salut.

Com s'ha fet durant molts segles, en els nostres camps es treballa per aprendre de les lleis de l'univers, i per aplicar-les en benefici de les persones i del planeta. S'acosten novetats i sorpreses que seran positives per a tots.

Ara que hem avançat molt en els aspectes científics i tecnològics, ens cal treballar fort en la difícil competitivitat global.

Moltes gràcies per la seva atenció.

EPÍLEG

En salut, cal tenir molt en compte la quiralitat. És potentíssima. No es pot ignorar. Cal fer-ho tot perfecte. Tenim exemples dels dos extrems: molts de preciosos i algun de fatal. És indispensable tenir clar el que encara no dominem del tot. Cal arribar al coneixement total.

La natura és quiral. Els essers vius també. L'Univers també.

A la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, diem:

“SUPLENDUM EST PER ARTEM IN QUO NATURA DEFUERIT”

“Hem suplert amb art allò que la natura no explicità”

Aquest “art”, aquest coneixement, és difícil d'assolir totalment. I cal fer-ho.

BIBLIOGRAFIA

Articles

- **D. Davankov**,
“Chirality as an Inherent General Property of Matter”, *Chirality*, 2006, 18(7): 459-461
- **D. Balcells, F. Maseras**,
“Computational Studies on asymmetric reactions with sulphur reagents”, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (2008), 399-416
- **C.Bo, F.Maseras**
“QM/MM methods in inorganic chemistry, Dalton Transactions (2008), 2911-2919
- **F. Calderon, E. Doyaguez, P.Cheong, A. Fernandez-Mayorales, K.N.Houk**,
“Origins of the Double Asymmetric Induction on Proline-Catalyzed Aldol Reactions”, *Journal of Organic Chemistry*(2008), 73(20), 7916-7920.
- **K. Doai, T. Kawasaki**,
“Discovery of Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Chirality and Its Implication in Chiral Homogeneity of Biomolecules”,
Chirality, 18;469-478, (2006)
- **V. Shankarananth, K.K. Rajasekhar**,
“Combinatorial Chemistry. A review”
Drug Invention Today, 2010, (1) 49-52
- **Isabel Masip, Àngel Messeguer**,
“La química combinatoria al tombant del segle”,
Revista Societat Catalana de Química, 3/2002; 12-21,
- **F.J. Duarte et al.**
“Asymmetric Intramolecular Aldol Reactions of Substituted Carbonylic Compounds. A Mechanistic Study”.
Journal of Organic Chemistry (2010), 758,2546-2555.
- **C. Roca**
“Químicos en la ingeniería”
Química e Industria, nº 589, jun-jul 2010-08-13
- **Y-W Chin, M.J. Balunas, H. B. Chai, A. D. Kinghorn**
“Drug Discovery from Natural Sources”
AAPS Journal 2006; 8(2)

- **John M. Brown, Robert J. Deeth**
 "Is Enantioselectivity Predictable in Asymmetric Catalysis?"
 Angewandte Chemie Vol. 48, Issue 25, Pages 4476 - 4479
- **P. Vuorela et. al.**
 "Natural products in the process of finding new drug candidates",
 Current Medicinal Chemistry, 2004, 11, 1375-1389
- **Z. Jian-Jiang, X. Jian-hui,**
 "Secondary metabolites from higher fungi: discovery, bioactivity,
 and bioproduction", Advances in Biochemical Engineering/bio-
 tec. (2009), 113
- **I. Faus, C. Patino, J.L.del Rio, et. al.**
 "Expression of a synthetic gene encoding the sweet-tasting pro-
 tein thaumatin Escherichia coli" Biochem. and biophys. Rese-
 arch Communications (1996), 229 (1), 121-127
- **Juan Uriach-Marsal et al.**
 "Preparation process of a natural protein sweetener"
 European Patent EP 0 684 312 B1
- **B. G. Sidharth**
 "Chirality and cosmic origins of life"
 Physics (2009), 1-7
- **A. Arabien et.al.**
 "La intensificaci3n sostenible de los procesos qu3micos"
 Qu3mica e Industria, n3 589, jun-jul 2010
- **T. Takahashi et.al.**
 "Chirality emergence in thin solid films of aminoacids by pola-
 rized light from synchrotron radiation and free electron laser",
 International Journal of Molecular Sciences (2009), 10(7), 3044-
 3064
- **A. Messeguer**
 "Els qu3mics i el descobriment de f3rmacs, un repte i una neces-
 sitat",
 EduQ. Societat Catalana de Qu3mica. (2010) 5, 4-10
- **M. Fernandez Vidal**
 "La toxicologia "in silico" aplicada al Reach.
 Qu3mica e Ind3stria, n3 589, jun-jul 2010-08-13
- **Corbell C.R., Moitessier, N.**
 "Theory and application of of medium of high throughput pre-
 diction method techniques for asymmetric catalyst design" ,
 Journal of Molecular Catalysis A: Chemical (2010)324(1-2),
 146-155M.

- **M. Kozlowsky, J.C.Ianni**
 “Quantum molecular interaction field models of substrate enantioselection in asymmetric processes”,
 Journal of Molecular Catalysis A: Chemical (2010), 324 (1-2)141-145.
- **Walter ten Hoeve and Hans Winberg**
 “Chiral Spiranes. Optical Activity and Nuclear Magnetic Resonance”.
 J. Org. Chem, Vol 44, N° 9, 1979 , pp 1508-1514
- **Naven, Rusell T. ; Louise-may, Shirley; Greene, Nigel**
 “The computational prediction of genotoxicity”
 Expert Opinion on Drug Metabolism&Toxicology, (2010), 6(7),797-807.
- **Mostrag-Szinchty, Aleksandra. Zaldivar-Comenger, Jose manuel; Worth, Andrew P.**
 “Computational toxicology at the E.C.’s Joint Research Centre”
 Expert Opicionn on Drug Metabolism and Toxicology(2010), 6(7), 785-792.
- **Charpentier, Jean Claude**
 “Among the trends for a modern chemical engineering, the third paradigm...”
 Chemical Engineering Research and Design (2010), 88(3), 248-254.
- **Yang, Zongzhi, Liu, Huino**
 “Methods for calculating binding free energies of ligands and receptors”
 Liaoning Shifang Daxue Xuiebao, Ziran kexueban(2008), 31(4), 451-456.
- **Issa, Nizar et. al.**
 “Can the Formation of Pharmaceutical Cococrystals Be Computationally Predicted?”
 Cristal Growth and Design (2009), 9(1), 442-453.
- **K. N. Houk & Paul Ha-Yeon Cheong**
 “Computational prediction of small-molecule catalysts”
 Nature/Vol 455/18 September 2008.
- **Jerzy Haber**
 “The role of Catalysis in Determining Men’s Quality of Life”
 Top Catal (2009) 52:970-981. DOI 10.1007/s11244-009-9247-8
 [Treball recomanat]

- **Xuan Li & Moshe Shapiro**
 “Theory of the optical spatial separation of racemic mixtures of chiral molecules”
 J. Chem. Phys. 132, 194315 (2010).
- **Li, Xuan; Shapiro, Moshe**
 “Spatial separation of enantiomers by coherent optical means”
 Journal of Chemical Physics (2010), 132(4), 041101/1- 041101/3.
- **Quack, Martin; Stohner, Jurgen**
 “Parity violation in chiral molecules”
 Chimia 2005, 59(7-8), 539-538.
- **Thilgen, Carlo; Gosse, Isabelle, Diedrich, Francois**
 “Chirality in fullerene chemistry”
 Topics in Stereochemistry (2003), 23, 1-124
- **G. Buchbauer, W. Jager, A. Gruber, H. Dietrich**
 “R-(+)- and S-(-)-Carvone: influence of chirality on locomotion activity in mice”
 Flavour and Fragrance Journal, 2005; **20**: 686-689
- **Martina Höferl, Sabine Krist, Gerhard Buchbauer**
 “Chirality Influences the Effects of Linalool on Physiological Parameters of Stress”
 Planta Med 2006; 72: 1188-1192
- **Daniel Lorenzo, Daniel Paz, Philip Davies José Villamil, Roser Vila, Salvador Cañigueral and Eduardo Dellacassa**
 “Appication of Multidimensional Gas Chromatography to the Enantioselective Characterisation of the E.O. of *Eupatorium buniifolium*”
 Phytochemical Analysis, **16**, 39 – 44 (2005)
- **D. Lorenzo, D.Paz, I.Loayza, R. Vila, S. Cañigueral, E. Dellacassa**
 “El Anàlisis Enantiomérico en la Caracterización y Evaluación de las Plantas Medicinales”.
 Ing. Cienc. Quim. 2002, 21, 14-19
- **Erhman, Thomas M.; Barlow, David J.; Hylands, Peter J.**
 “Phytochemical Databases of Chinese Herbal Constituents and Bioactive Plant Compounds With Known Target Specificities”.
 Journal of Chemical Information and Modeling (2007), 47(2) 254-263
- **Soai, Kenso**
 “Amplification of chirality as a pathway to biological homochirality”
 Journal of Fluorine Chemistry (2010), 131-4, 525-534

- **H. Torres-Silva**
 “Electrodinàmica quiral: eslabón para la unificación del electro-
 magnetismo y la gravitación”.
 Ingeniería. Revista Chilena de ingeniería, vol 16 número espe-
 cial, 2008, pp 6-23.
- **Frank E. Koehn, Guy T. Carter**
 “The evolving role of natural products in Drug Discovery”
 Nature Reviews Drug Discovery ,206-220, (march 2005). Volume 4.
- **Andersson T., Weidolf L.**
 “Stereoselective Disposition of Proton Pump Inhibitors”
 Clinical Drug Investigation 28(5): 263-279, 2008

Monografies

- **J. Uriach Marsal,**
 “La Repercusió de la Biotecnologia en la Medicina i en la Farmàcia”
 Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 1987
- **J. Bosch Cartes,**
 “Fàrmacs de Síntesi al Segle XXI?”, Reial Acadèmia de Farmàcia
 de Catalunya, 2006.
- **J. Font i Cierco,**
 “Síntesis Estereoselectives en Química Orgànica i l’ Origen de
 l’ Homoquiralitat”
 Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona, 1998
- **M. J. Alonso Osorio,**
 “Plantas Medicinales: del uso tradicional al criterio científico”
 Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, 2010
- **M. Pujol i Forn,**
 “Reptes per l’ Aprentatge dels Farmacèutics d’ Industria del
 Segle XXI”,
 Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, 2010.
- **M. Almirall Bolibar**
 “Medicamentos Genéricos para un Futuro Sostenible”
 Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, 2009
- **J. L. Vila Jato**
 “Etapas Estelares de la Farmacia Galénica”
 Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 2010
- **J. Bladé i Piqué**
 “Quiralitat i Farmàcia”
 Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, 2002

Libres

- **J. Bertran, V. Branchadell, M. Moreno, M. Sodupe.**
“ Química Cuántica”, Editorial Síntesis, 2002.
- **J.W. Kane, M.M. Sterheim.**
“Física”, Editorial Recverté, 2007
- **E. Francotte, W. Lindner.**
“Chirality in drug Research” Wiley, 2006.
- **M. Ylla-Català.**
“L’ Univers en la Bíblia”, Pagés editors, 2010
- **M.E. Camacho, J.M. Campos.**
“Química Fina Farmacéutica”, Editorial Universidad de Granada, 2007.
- **A. Guijarro, M. Yus.**
“The Origin of Chirality in the Molecules of Life”, RSC, 2009.
- **J. Crosby**
“Chirality in Industry”
Wiley 1992
- **K. Weissermel, H.- J. Arpe**
“Industrial Organic Chemistry”
Wiley-VCH. 2003

Webs

Nobel de Física 2008 – Ruptura de simetría (una explicación asimilable).

www.maikelnai.es/.../nobel-de-fisica-2008-ruptura-de-simetria-una-explicacion-asimilable/

H. van de Waterbeemd.

“High Throughput and in-silico techniques in Drug Metabolism and Pharmacokinetics”.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865671

AFAQUIM

www.afaquim.org

Indústria Química Catalana

www.acc10.cat/

Asymmetric autocatalysis (Asymmetric automultiplication, Self replication of chirals compounds.

www.rs.kagu.tus.ac.jp/soai/recent-e.html

Chiral Drugs from a Historical Point of view.

http://www.wiley-vch.de/books/sample/3527310762_c01.pdf

La Simulación Matemática Revolucionará la Investigación

<http://www.diariomedico.com/2010/05/20/area-profesional/gestion>

Els dotze Principis de La Química Verda

http://mediambient.gencat.net/Images/43_47793.pdf

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari Emèrit
Molt Il·lustre Dr. Joan Uriach Marsal

Exc. Sr. President
Ilms. senyores i senyors acadèmics
Distingides autoritats
Senyores i senyors

El Doctor Joan Bladé i Piqué va entrar a formar part d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya com acadèmic corresponent ara fa vuit anys, amb un magnífic discurs titulat: "Quiralitat i Farmàcia". Avui em toca respondre el seu discurs d'ingrés com a nou membre numerari, fet que m'omple de goig i satisfacció no només com a Acadèmic emèrit, sinó també com a amic. Una característica realment peculiar envolta aquest acte solemne, perquè el tema i el títol que presenta el Dr. Bladé són exactament iguals que els de fa vuit anys, excepte en la data 2010. Crec que amb aquesta connexió en el temps, el Dr. Bladé ha volgut expressar, i ho ha deixat suficientment clar, l'evolució en els darrers anys d'aquest important i apassionant tema. Ja ho ha dit al començament de les seves paraules:

"Quan vaig haver de triar el tema, no vaig tenir cap dubte. En vuit anys, els coneixements, la situació de la quiralitat i els objectius assolits han avançat tant ràpidament, que calia que ho actualitzés i parlés, sobretot, del futur".

Abans d'endinsar-se en el seu discurs, el Dr. Bladé ha fet la lloa a les dues persones que l'han precedit amb la medalla nº 16: el primer va ser el Dr. Francesc Casanovas i Puig, de record inesborrable, que durant molts anys va ser secretari d'aquesta Institució, tasca que tots enyorem per la seva eficàcia i entrega. El segon, és el Dr. Ramon Salazar i Macián, que va fer una gran labor tan industrial com acadèmica, sent un dels fundadors dels cursos de Gestió Empresarial i que tant ha fet per la relació entre Universitat i la Indústria

farmacèutica. Permetin-me que corrobore aquestes paraules del Dr. Bladé, doncs he tingut la sort de conèixer ambdós personatges personalment i puc assegurar que van deixar una valuosa i considerable petja a la nostra docta Institució.

En quant a la figura del Dr. Bladé, i per no allargar-me massa, no repetiré el seu llarguíssim *currículum vitae* que ja vaig llegir quan va entrar com a acadèmic corresponent el 14 d'octubre de l'any 2002; llavors, vaig citar els mèrits professionals i les qualitats humanes que tots vostès ja coneixen. En els darrers vuit anys el Dr. Bladé ha realitzat innumbrables treballs, però si m'ho permeten voldria assenyalar dos fets que a parer meu em semblen remarcables. Primer com a professional, la vàlua d'haver estat Chairman Industrial de la *Green Chemistry Conference* en el Parc Científic de la Universitat de Barcelona, demostrant la seva preocupació pel medi ambient i la seva catalanitat, és a dir, pel futur del nostre país. I com a mèrit humà, ha obtingut la medalla internacional de platí de Donant de Sang, havent efectuat més de cent donacions, fet que demostra el seu talant bo, positiu i generós.

Ara fa vuit anys, el Dr. Bladé ens va parlar de les bases de la quiralitat, que ara ens ha recalcat de manera tan pedagògica; aleshores, va citar els productes que en aquell moment hi havia al mercat, les seves aplicacions terapèutiques, fins i tot alguna desgràcia ocorreguda, així com les empreses capdavanteres i laboratoris de prestigi que ja llavors creien en el futur dels quirals. Sens dubte, el Dr. Bladé va demostrar les possibilitats reals de la quiralitat.

També ens ha dit que, ja quatre anys abans, el Professor Josep Font Cierco havia escrit un treball magnífic i molt complet sobre la quiralitat. Aleshores també ens va parlar dels orígens de la homoquiralitat en els sers vius. L'origen de la quiralitat és un tema molt complex que es pot mirar des de molts punts de vista, també des de la perspectiva de l'espai, és a dir, de les galàxies.

El Dr. Bladé aprofita igualment els elements que li ofereix el Dr. David Davankov a l'Acadèmia de Ciències de Rússia en la seva publicació a la revista *Quirality*, l'any 2006, tot i que deixant interrogants oberts sobre la homoquiralitat anteriorment citada.

També anomena al Professor Dr. Joan Bosch Cartes, que en resum, diu que totes les dianes biològiques són sempre quirals i, en conseqüència, no és sorprenent que interaccionin de manera diferent amb cadascun dels dos enantiòmers d'un fàrmac racèmic, i que puguin tenir activitats diverses.

A continuació, el Dr. Bladé ens ha il·luminat amb un discurs molt complet, des de tots els punts de vista en que la quiralitat ha estat present i que, a més, pot tenir un sentit pràctic en aquest univers en que vivim, de manera especial en l'àmbit del món de les ciències de la salut.

Ens parla de la quiralitat en general, de la homoquiralitat biològica, dels aspectes més rellevants i de les seves incògnites que encara s'han de resoldre. De forma paral·lela, cita també la quiralitat sense carboni asimètric, molècules que contenen àtoms de nitrogen, fòsfor o sofre. Parla de la gamma de productes especialment adaptats per a la síntesi asimètrica. Un altre punt que m'ha semblat força interessant són les noves fonts de molècules per a la recerca de nous fàrmacs, partint de peixos, algues i fongs, així com la importància de la química combinatòria, de la química fina farmacèutica i la més avançada, la química computacional.

M'agradaria afegir uns breus comentaris sobre la seva magnífica exposició oral. Segons la meua opinió, la formació de quirals té i tindrà una importància molt gran. Cada dia s'investiga més i més sobre aquesta temàtica. És un fet. Fa trenta anys, en medicina hi havia només un 3% de productes quirals i actualment ja representen el 70%. I sobretot cal recalcar la gran influència que tenen sobre el sistema nerviós central i en particular en el camp dels antidepressius. Això pot ser un futur costós però no gaire llunyà per a la farmàcia, per no perdre guerxesa, allò que en castellà se'n diu "comba", a la vanguardia de la investigació del segle XXI. Es comenta que el creixement en aquest tipus de productes pot ser exponencial d'un 12% anual. Tot això pot tenir unes possibilitats increïbles no tan sols en el nostre camp sinó també en el fitosanitari i dels aromes.

S'està avançant molt, i em fa la impressió que la física i la química s'estan acostant cada vegada més, fins i tot la química quiràltica ens pot fer arribar a la mateixa essència de la matèria.

Tots sabem del sincrotró, com va separant les diferents partícules, adquirint en aquest moment velocitats al voltant de la llum (360.000 km/seg), i arribant gairebé als límits de la teoria d'Einstein.

Sabem de manera positiva que avui dia hi ha dos territoris que es poden compaginar, i que són, al meu parer, la quiralitat i la biotecnologia. Són dos camps que, com tots els que estem aquí coneixem, treballen en nivells yoctomètrics. En definitiva, crec que el futur és molt nostre, molt farmacèutic, i per avançar, hem de treballar coordinadament amb metges, físics, biòlegs i químics i així arribar a l'essència de la matèria.

No voldria acabar aquesta consideració sense felicitar al Dr. Bladé una vegada més per haver escollit un tema tan complex i en el que ha estat treballant en els darrers anys, conscient de la transcendència innovadora que aporta, tant per les expectatives terapèutiques -expectatives en les que obre nous camins-, com per la seva evidència en el futur del conjunt de la indústria farmacèutica al nostre país: la quiralitat i la Farmàcia.

Donar l'enhorabona a la seva esposa Marta que, sempre al seu costat, l'ha ajudat a superar les proves difícils viscudes en l'entorn familiar, als seus fills Glòria i Ernest per la seva comprensió i al Dr. Bladé en especial li prego segueixi amb aquest esperit de futur envoltat de l'esperit humà que tant el caracteritza. Només em resta que tornar a citar la frase de John Fitzgerald Kennedy amb què el Dr. Bladé obria el seu discurs: "No preguntis només què pot fer el teu país per tu, pregunta't també què pots fer tu pel teu país". Ell ha acomplert la màxima amb escriure.

Per acabar, només em resta que felicitar efusivament al nou acadèmic de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i pregar al Sr. President que li faci lliurament de la medalla de manera solemne, i el títol que l'acrediten com a tal, amb el convenciment que en tot moment el Dr. Bladé sabrà fer honor a la confiança que la nostra Institució posa en ell, i que les seves aportacions l'enriquiran i contribuiran a fer-la encara més gran i prestigiosa.

Moltes gràcies.

