



Ministerio de Cultura y Educación
Universidad Nacional de San Luis
Facultad de Química Bioquímica y Farmacia
Departamento: Farmacia
Area: Farmacognosia

(Programa del año 2014)

I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
QUIMICA MEDICINAL	FARMACIA	4/04	2014	1° cuatrimestre

II - Equipo Docente

Docente	Función	Cargo	Dedicación
ENRIZ, RICARDO DANIEL	Prof. Responsable	P.Tit. Exc	40 Hs
CEÑAL, JUAN PEDRO JOSE	Prof. Colaborador	P.Adj Exc	40 Hs
GIANNINI, FERNANDO ANGEL	Prof. Colaborador	P.Adj Exc	40 Hs
SOSA, ANGELA	Prof. Colaborador	P.Asoc Exc	40 Hs
GARRO, ADRIANA DEOLINDA	Responsable de Práctico	JTP Semi	20 Hs

III - Características del Curso

Credito Horario Semanal				
Teórico/Práctico	Teóricas	Prácticas de Aula	Práct. de lab/ camp/ Resid/ PIP, etc.	Total
0 Hs	4 Hs	0 Hs	3 Hs	7 Hs

Tipificación	Periodo
B - Teoria con prácticas de aula y laboratorio	1° Cuatrimestre

Duración			
Desde	Hasta	Cantidad de Semanas	Cantidad de Horas
12/03/2014	20/06/2014	15	100

IV - Fundamentación

FUNDAMENTACION: El extraordinario avance que tiene la Industria Farmacéutica en el descubrimiento y desarrollo de fármacos demanda que los profesionales farmacéuticos posean los conocimientos teóricos y además una práctica, al menos, mínima en las distintas temáticas de la Química Medicinal, para que puedan incorporarse en industrias de éste tipo. La formación del profesional farmacéutico en este tipo de disciplina es indispensable también para su desempeño tanto en áreas de la Farmacia Clínica, como de Farmacia Hospitalaria y Oficina de Farmacia.

Se pretende que este curso tenga una dimensión operativa, es decir, que los futuros farmacéuticos adquieran fundamentos, tácticas, métodos, bibliografía, etc., concretos para que puedan ser utilizados en su futura actividad.

V - Objetivos / Resultados de Aprendizaje

II - OBJETIVOS:

En el plano del conocimiento:

1. Que los alumnos adquieran una consistente formación en los distintos aspectos que conforman la Química Medicinal.
2. Que los alumnos adquieran herramientas teórico-prácticas tales que le permitan un eficiente desenvolvimiento en su futura carrera profesional.
3. Que los alumnos sean capaces de plantear y analizar posibles situaciones con sus correspondientes soluciones y adquieran además la capacidad de extrapolación a problemas que se les puedan presentar en su carrera profesional.

En el plano actitudinal:

1. Fomentar la racionalidad con punto de partida de cualquier cuestionamiento.
2. Fomentar la capacidad crítica para la consideración de problemas de la profesión farmacéutica, en general, y de problemas de Química Medicinal en particular.

VI - Contenidos

TEMA 1 – CONCEPTOS GENERALES DE QUÍMICA MEDICINAL. MECANISMO DE ACCIÓN DE DROGAS A NIVEL MOLECULAR

Química Medicinal, definiciones y objetivos. Estado actual de la disciplina y su relación con otros campos de la Química y la Biología. La Fase Farmacéutica, la Fase Farmacocinética y Farmacodinámica de una droga. Drogas “buenas” y drogas “malas”. El índice Terapéutico y la seguridad de una droga. Donde cómo y por qué actúan las drogas. Sitio de unión, uniones intermoleculares, grupos de unión y regiones de unión. Blancos moleculares. Receptores (tipos y subtipos). Receptores de membrana. El concepto de unión inducida de Koshland. Conceptos de afinidad, eficacia y potencia de una droga. Enzimas como blancos moleculares. Inhibidores reversibles e irreversibles. Sustratos suicidas. Ácidos nucleicos como blancos moleculares. Otros blancos moleculares. Interacción droga-receptor, aspectos topográficos y estereo-químicos.

TEMA 2 – DISTINTAS ETAPAS EN EL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS. ESTRATEGIAS PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVOS COMPUESTOS LÍDERES.

Para que enfermedad se busca una droga. Selección del blanco molecular para una droga. Importancia de la selectividad y especificidad entre especies y en el cuerpo para el blanco molecular. Drogas que actúan en más de un blanco molecular. Criterios para seleccionar el bioensayo (in vitro –in vivo). Compuesto líder y donde buscarlos. Distintas estrategias para la búsqueda de nuevos líderes. Utilización de la información biológica. Utilización de drogas conocidas y ligandos endógenos. Barridos extensivos y aleatorios. Búsqueda basada en la información estructural del blanco molecular. Utilizando estudios de RMN (concepto de epitopes). Propiedades que debe tener un compuesto líder.

TEMA 3 – LA MODIFICACIÓN MOLECULAR COMO MÉTODO DE BÚSQUEDA DE NUEVOS FARMACOS. OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Identificación del farmacóforo de una droga. Modalidades del procedimiento de modificación molecular. Modificación de sustituyentes alquílicos. Variación molecular en series homólogas: vinílogos, y benzólogos. Concepto de isosterismo isómeros clásicos y no-clásicos. Bioisómeros y variaciones moleculares basadas en reemplazos isostéricos. Transformaciones de anillos. Aproximación disyuntiva (simplificación molecular). Apertura y cierre de anillos. La importancia de la flexibilidad molecular y los bloqueos estéricos.

TEMA 4 – RECONOCIMIENTO MOLECULAR. COMPLEMENTARIDAD ESTEREO-ELECTRÓNICA Y LA CONFORMACIÓN BIOLÓGICAMENTE RELEVANTE.

Geometría, energía y análisis conformacional. Grados de libertad conformacional. El problema conformacional en moléculas simples y complejas. Superficies de potencial conformacional (SPC). Puntos críticos en la SPC. Minimización de energía y el problema de la búsqueda conformacional sistemática. Familias y conformeros representativos. Como se obtiene la conformación activa de una droga? Estudio de las propiedades electrónicas de una droga. Potenciales electrostáticos moleculares

TEMA 5 – ASPECTOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS DE LA RELACIÓN ESTRUCTURA – ACTIVIDAD (SAR Y QSAR).

Identificación de los grupos funcionales importantes para la actividad. El rol de los grupos funcionales en las interacciones droga receptor. Alcoholes, aminas, sales de amonio cuaternarias, aldehídos y cetonas, ésteres, amidas, ácidos carboxílicos y anillos aromáticos. Otros grupos funcionales presentes en drogas. Aproximaciones indirectas SAR y QSAR. SAR objetivos, alcances y limitaciones. QSAR objetivos, alcances y limitaciones. Parámetros o descriptores hidrofóbicos, estéricos y electrónicos. Ecuación de Hansch. Diseño de una droga sobre bases estructurales (Modelización Molecular).

TEMA 6 – ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS. OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE UNA DROGA.

Aspectos generales de la absorción, distribución, metabolización y eliminación de las drogas. Otros aspectos farmacocinéticos importantes para el desarrollo de una droga. Optimización de las propiedades hidrofílicas/hidrofóbicas. Modificaciones para cambiar la polaridad de las drogas. Variación del pKa. Aumento de la resistencia a la degradación química y enzimática. Disminución de la resistencia al metabolismo. Reducción de la toxicidad. Prodrogas y bioprecursores.

Aplicaciones prácticas de prodrogas. Alianzas de drogas y sinergismo..

TEMA 7 – ASPECTOS ECONOMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.

Del descubrimiento a la factibilidad del mercado. Elementos presentes en el desarrollo. Estudios Preclínicos y Clínicos. Toxicidad, farmacología, formulación y pruebas de estabilidad. Estudios de fase I-IV. Aspectos éticos. Algunos aspectos sobre el patentamiento y los entes reguladores. Aspectos químicos del proceso de desarrollo. Aspectos a considerar en la elección de los compuestos candidatos. Desarrollo farmacéutico industrial y médico económico..- COMPUESTOS DE INTERES I. FARMACOS ANTIFUNGICOS

Fármacos antifúngicos utilizados actualmente. Mecanismos de acción. Problemas por falta de especificidad y efectos no-deseados. La necesidad de desarrollar nuevos agentes. Potenciales blancos moleculares..

TEMA 8 – COMPUESTOS DE INTERES I. AGENTES ANTIBACTERIANOS

Agentes antibacterianos. Historia de los agentes antibacterianos. La célula bacteriana y los posibles mecanismos de acción antibacteriana. Agentes antibacterianos que actúan en el metabolismo celular (antimetabolitos). Sulfonamidas. Agentes antibacterianos que inhiben la síntesis de la pared celular. Penicilinas. Mecanismo de acción de las penicilinas. Resistencia a las penicilinas. Presencia de enzimas beta-lactamasas. Análogos de penicilinas. Cefalosporinas. Inhibidores de beta-lactamas. Acido clavulanico. Antibacterianos que actúan sobre la membrana. Valinomicina y gramicidina a, polimixina B y lipopeptidos cíclicos. Antibacterianos que impiden la síntesis proteica. Tetraciclinas. Cloranfenicol y macrolidos. Agentes que actúan en la transcripción y replicación del ácido nucleico. Quinolinas y fluoroquinolinas. Agentes que actúan por otros mecanismos de acción. Resistencia a las drogas.

TEMA 9 – COMPUESTOS DE INTERES II . AGENTES ANTICANCERIGENOS

Cáncer, definiciones y causas. Invasión de tejidos y metástasis. Principales agentes anticancerígenos. Drogas que actúan directamente en los ácidos nucleicos. Agentes intercalantes, aspectos clínicos. Agentes no-intercalantes, inhibidores de topoisomerasas y agentes alquilantes. Drogas que actúan sobre enzimas (antimetabolitos). Inhibidores de dehidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Inhibidores de polimerasas y antagonistas de purinas. Terapias basadas en hormonas. Drogas que actúan sobre proteínas estructurales. Inhibidores de otras enzimas. Agentes anticancerígenos con otros mecanismos de acción. Anticuerpos y terapia génica.

TEMA 10 – COMPUESTOS DE INTERES III. AGENTES ANTIULCEROSOS

Úlceras pépticas, definición causas y tratamientos. Antagonistas H₂ de Histamina. Desarrollo de burinamida, metiamida y cimetidina. Otros antagonistas de los receptores H₂ de Histamina. Inhibidores de la bomba protonica. Células parietales y la bomba de protones. Inhibidores de la bomba protonica y su mecanismo de acción. Diseño de omeprazol y esomeprazol. Otros inhibidores de la bomba protonica. Helicobacter pylori y el uso de agentes antimicrobianos. Tratamiento de úlceras. El uso de hierbas medicinales y otros tratamientos tradicionales.

TEMA 11– DISEÑO RETROSINTÉTICO DE FÁRMACOS

Diseño retrosintético de fármacos. Concepto y ejemplos de desconexiones en el diseño retrosintético. Concepto de síntón. Aplicación de esta metodología utilizando ejemplos de fármacos. Química combinatoria: Concepto y diversidades metodológicas. Desarrollo actual de Química combinatoria en la síntesis de fármacos.

VII - Plan de Trabajos Prácticos

PROGRAMA DE TRABAJOS PRACTICOS

Trabajo Práctico No 1: ESTUDIO DE LA UNIÓN EN LOS COMPLEJOS DROGA-RECEPTOR

Trabajo Práctico Nº 2: DESCUBRIMIENTO DE DROGAS. DISEÑO Y DESARROLLO

Trabajo Práctico No 3: INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS DE MODELADO MOLECULAR. CONFÓRMEROS BIOLOGICAMENTE RELEVANTES.

Trabajo Práctico No 4: MODIFICACIONES PARA MEJORAR LOS ASPECTOS FARMACODINAMICOS DE FÁRMACOS.

Trabajo Práctico No 5: MODELADO MOLECULAR II. DISEÑO DE DROGAS SOBRE BASES ESTRUCTURALES

Trabajo Práctico No 6: MODIFICACIONES PARA MEJORAR LOS ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE LAS DROGAS-PROFARMACOS.

Trabajo Práctico No 7: ESTUDIO DE LA TOXICIDAD AGUDA DE FÁRMACOS.

Trabajo Práctico No 8: ASPECTOS ECONOMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.

Trabajo Práctico No9: ESTERIFICACIÓN DE FISCHER DEL ÁCIDO PARA AMINO BENZOICO

VIII - Regimen de Aprobación

Sistema de Evaluación:

Para alumnos regulares:

El alumno conocerá con anticipación el trabajo práctico a realizar, el cual será indicado con antelación en el avisador de la cátedra, por lo que se recomienda al alumno leer periódicamente la cartelera.

El alumno deberá concurrir a realizar el TP con un mínimo de conocimientos, tanto del apoyo teórico como de las actividades prácticas a realizar. Para ello el alumno será evaluado, previo al trabajo práctico con una evaluación escrita.

Para ser considerado alumno regular se deberá aprobar el 100% de los trabajos prácticos programados. El alumno deberá aprobar, al menos el 75% de los TP en una 1º instancia y el resto deberá aprobarlo en una 2º instancia de recuperación.

La evaluación de los conocimientos adquiridos se llevará a cabo mediante 3 evaluaciones parciales, que se tomarán después de finalizado cada tema.

Tendrán derecho a una recuperación por parcial en 1º instancia y solo uno de ellos podrá ser recuperado en 2º instancia. De acuerdo Ord.13.

La aprobación de la asignatura se realizará mediante una evaluación final oral o escrita (según lo estipule el tribunal examinador) que versará sobre los contenidos adquiridos tanto de TP como teóricos. La misma se llevará a cabo en los turnos de exámenes previamente fijados por las autoridades universitarias.

El TEMA 11 se evalúa en forma independiente previo a la examimación oral.

IX - Bibliografía Básica

[1] 1. Graham. L. Patrick An Introduction to Medicinal Chemistry Fifth edition. Oxford University Press Inc. New York, 2013.

[2] 2. Wermuth, C.G. The Practice of Medicinal Chemistry. Academic Press, 1996.

[3] 3. Siwerman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design. Academic Press, 1992.

[4] 4. Avendaño, C. Introducción a la Química Farmacéutica. Mc Graw Hill. Interamericana de España. Primera edición (Segunda reimpresión, 1994).

[5] 5. Ganellin, C.R. and Roberts, S.M. Medicinal Chemistry. Academic Press, 1981.

[6] 6. Goodman & Gilman;. Rall T.W.; Nies, A.S.; Taylor, P.; The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Novena edición. Pergamon 1997.

[7] 7. Green, T. Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley – Interscience, 1981.

[8] 8. Warren, S. Organic Synthesis: The disconnection Approach. John Wiley & Sons, 1982.

X - Bibliografía Complementaria

XI - Resumen de Objetivos

XII - Resumen del Programa

Tema 1-CONCEPTOS GENERALES DE QUIMICA MEDICINAL. MECANISMO DE ACCION DE DROGAS A NIVEL MOLECULAR

TEMA 2 – DISTINTAS ETAPAS EN EL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS. ESTRATEGIAS PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVOS COMPUESTOS LÍDERES.

TEMA 3 – LA MODIFICACION MOLECULAR COMO METODO DE BUSQUEDA DE NUEVOS FARMACOS. OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

TEMA 4 – RECONOCIMIENTO MOLECULAR. COMPLEMENTARIDAD ESTEREO-ELECTRONICA Y LA CONFORMACION BIOLOGICAMENTE RELEVANTE.

TEMA 5 – ASPECTOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS DE LA RELACION ESTRUCTURA – ACTIVIDAD (SAR Y QSAR).

TEMA 6 – ASPECTOS FARMACOCINETICOS. OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DE UNA DROGA.

TEMA 7 – ASPECTOS ECONOMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.

TEMA 8 – COMPUESTOS DE INTERES I. AGENTES ANTIBACTERIANOS

TEMA 9 – COMPUESTOS DE INTERES II . AGENTES ANTICANCERIGENOS

TEMA 10 – COMPUESTOS DE INTERES III. AGENTES ANTIULCEROSOS

TEMA 11– DISEÑO RETROSINTÉTICO DE FÁRMACOS

XIII - Imprevistos

--

XIV - Otros

--