



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

(Programa del año 2018)

I - Oferta Académica

| Materia | Carrera | Plan | Año | Período |
|-------------------|----------|--------------|------|-----------------|
| QUIMICA MEDICINAL | FARMACIA | 19/13 -CD | 2018 | 1° cuatrimestre |

II - Equipo Docente

| Docente | Función | Cargo | Dedicación |
|--------------------------|-------------------------|------------|------------|
| ENRIZ, RICARDO DANIEL | Prof. Responsable | P.Tit. 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 | P.Adj Semi | 20 Hs |
| ROJAS, SEBASTIAN | Auxiliar de Práctico | JTP Simp | 10 Hs |

III - Características del Curso

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

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

| Duración | | | |
|------------|------------|---------------------|-------------------|
| Desde | Hasta | Cantidad de Semanas | Cantidad de Horas |
| 12/03/2018 | 23/06/2018 | 15 | 105 |

IV - Fundamentación

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

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. Dónde, 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 qué 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 FÁRMACOS.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: isósteros clásicos y no-clásicos. Bioisósteros 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 confórmeros representativos.¿Cómo 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.

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 ECONÓMICOS 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.

TEMA 8: SINTESIS QUIMICA EN QUIMICA MEDICINAL. Química Combinatoria- historia y principios. El descubrimiento de fármacos. Diversidad combinatoria en la naturaleza. Síntesis orientada a la diversidad. Síntesis en fase sólida. Conectores Merrifield y Wang. Conectores químicamente resistentes. Preparación de bibliotecas. Tipos de bibliotecas combinatorias. Química combinatoria dinámica. Reglas generales de la química combinatoria. El futuro de la química combinatoria.

COMPUESTOS DE INTERES I: ANALGESICOS OPIOIDES. El principio activo: morfina. Estructura y propiedades. Relación estructura-actividad. Receptores opioides (el blanco molecular de morfina). Morfina: farmacodinámica y farmacocinética. Análogos de morfina. Simplificación molecular y rigidización. Péptidos opioides endógenos. Diseño de drogas (opioides analgésicos). Heroína y el factor hidrofóbico. Encefalinas, los opioides propios del cuerpo. TEMA 9 – COMPUESTOS DE INTERÉS II. AGENTES ANTIMICROBIANOS: FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

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. 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 clavulánico. Antibacterianos que actúan sobre la membrana. Valinomicina y gramicidina A, polimixina B y lipopéptidos cíclicos. Antibacterianos que impiden la síntesis proteica. Tetraciclinas. Cloranfenicol y macrólidos. Agentes

que actúan en la transcripción y replicación del ácido nucleico. Quinolinas y fluoroquinolonas. Agentes que actúan por otros mecanismos de acción. Resistencia a las drogas.

TEMA 10: COMPUESTOS DE INTERÉS III. AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Cáncer, definiciones y causas. Principales agentes anticancerígenos. Drogas que actúan directamente sobre los ácidos nucleicos. Agentes intercalantes, aspectos clínicos. Agentes alquilantes. Drogas que actúan sobre enzimas (antimetabolitos). Inhibidores de dehidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Inhibidores de otras enzimas. Inhibidores de los mecanismos de señalización celular. Inhibición de farnesil transferasa y de proteínas quinasas. Caso de aplicación: El diseño "de novo" de inhibidores de timidilato sintetasa.

TEMA 11 – COMPUESTOS DE INTERÉS IV. AGENTES COLINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS Y

ANTICOLINESTERÁSICOS. El proceso de transmisión nerviosa. Receptores colinérgicos. Agonistas del receptor colinérgico. Acetilcolina: SAR y modo de unión al receptor. Diseño de agonistas colinérgicos (escudos estéricos y efectos electrónicos). Uso clínico de los agonistas colinérgicos. Agonistas colinérgicos que actúan en el receptor muscarínico: SAR y modo de unión al receptor. Colinérgicos antagonistas (receptor nicotínico). Acetilcolinesterasa. Drogas anticolinesterásicas.

TEMA 12 – COMPUESTOS DE INTERÉS V. 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 protónica. Células parietales y la bomba de protones. Inhibidores de la bomba protónica y su mecanismo de acción. Diseño de omeprazol y esomeprazol. Otros inhibidores de la bomba protónica. Helicobacter pylori y el uso de agentes antimicrobianos. Tratamiento de úlceras. El uso de hierbas medicinales y otros tratamientos tradicionales.

VII - Plan de Trabajos Prácticos

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 BIOLÓGICAMENTE RELEVANTES.

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

Trabajo Práctico No 5: MODIFICACIONES PARA MEJORAR LOS ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE LAS DROGAS. PROFARMACOS.

Trabajo Práctico No 6: MODELADO MOLECULAR II. DISEÑO DE DROGAS SOBRE BASES ESTRUCTURALES

Trabajo Práctico No 7: ASPECTOS ECONOMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.
Trabajo Práctico No 8: ESTUDIO DE LA TOXICIDAD AGUDA DE FÁRMACOS.
Trabajo Práctico No 9: COMPUESTOS DE INTERES: ANTICANCERÍGENOS,
ANTIULCEROSOS,ANTICOLINÉRGICOS Y ANTICOLINESTERÁSICOS.

VIII - Regimen de Aprobación

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 o por algún otro medio previamente acordado con los alumnos.

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 con una breve 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 siguiendo lo reglamentado en las ordenanzas 13/03C, 32/14CS y 4/15CD.

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.

IX - Bibliografía Básica

- [1] Graham. L. Patrick An Introduction to Medicinal Chemistry Fifth edition. Oxford University Press Inc. New York,2013.
- [2] Wermuth, C.G. The Practice of Medicinal Chemistry. Academic Press, 1996.
- [3] Siwerman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design. Academic Press, 1992.
- [4] Avendaño, C. Introducción a la Química Farmacéutica. Mc Graw Hill. Interamericana de España. Primera edición (Segunda reimpresión, 1994).
- [5] Ganellin, C.R. and Roberts, S.M. Medicinal Chemistry. Academic Press, 1981.
- [6] Goodman & Gilman;. Rall T.W.; Nies, A.S.; Taylor, P.; The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Novena edición. Pergamon 1997.
- [7] Green, T. Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley – Interscience, 1981.
- [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 QUÍMICA MEDICINAL. MECANISMO DE ACCIÓN 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 MODIFICACIÓN MOLECULAR COMO MÉTODO DE BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS.OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

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

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

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

TEMA 7 – ASPECTOS ECONÓMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.
TEMA 8 – SÍNTESIS QUÍMICA EN QUÍMICA MEDICINAL. QUÍMICA COMBINATORIA. COMPUESTOS DE INTERÉS I: ANALGÉSICOS OPIOIDES
TEMA 9 – COMPUESTOS DE INTERÉS II : AGENTES ANTIMICROBIANOS. FARMACOS ANTIFÚNGICOS. AGENTES ANTIBACTERIANOS.
TEMA 10 – COMPUESTOS DE INTERÉS III . AGENTES ANTICANCERÍGENOS.
TEMA 11 – COMPUESTOS DE INTERÉS IV . AGENTES COLINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS Y ANTICOLINESTERÁSICOS.
TEMA 12 – COMPUESTOS DE INTERÉS V. AGENTES ANTIULCEROSOS.

XIII - Imprevistos

PROGRAMA PARA EXÁMEN FINAL

BOLILLA 1 TEMAS 1 Y 7

BOLILLA 2 TEMAS 2 Y 8

BOLILLA 3 TEMAS 3 Y 9

BOLILLA 4 TEMAS 4 Y 10

BOLILLA 5 TEMAS 5 Y 11

BOLILLA 6 TEMAS 6 Y 12

XIV - Otros