



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

(Programa del año 2020)

I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
QUIMICA MEDICINAL	FARMACIA	19/13 -CD	2020	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
GARRO, ADRIANA DEOLINDA	Prof. Co-Responsable	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 - Teoria con prácticas de aula y laboratorio	1° Cuatrimestre

Duración			
Desde	Hasta	Cantidad de Semanas	Cantidad de Horas
11/03/2020	19/06/2020	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 como 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 estéreo-químicos.

TEMA 2 – DISTINTAS ETAPAS EN EL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS. 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).

Hits y compuestos líderes. Compuesto líder: Principales características. Propiedades que debe tener un compuesto líder. Diferencias entre el Hit y líder. Distintas estrategias para la búsqueda de nuevos Hits o compuestos líderes. Primera estrategia: Diseño del análogo. Segunda estrategia: Barrido sistemático. Tercera estrategia: Aprovechamiento de la información biológica. Cuarta estrategia: Investigación planeada y enfoque racional. Quinta estrategia: Aplicación de tecnología biofísica y Métodos computacionales.

TEMA 3 – OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS. MODIFICACIÓN MOLECULAR. Identificación del farmacóforo de una droga. Modalidades del procedimiento de modificación molecular. Modificación de sustituyentes alquílicos. Variación molecular en series homólogas: vinólogos, 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 bloqueantes estéricos. Caso de estudio: Desarrollo de Cimetidina. Úlceras pépticas, definición causas y tratamientos. Antagonistas H2 de Histamina. Desarrollo de burinamida, metiamida y cimetidina.

TEMA 4 – MÉTODOS DIRECTOS E INDIRECTOS PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVOS LIGANDOS. Fundamentos en los que se basan y alcances y limitaciones de estas técnicas.

Aspectos cualitativos de la relación estructura-actividad (SAR). Identificación de los grupos funcionales importantes para la actividad. El rol de los grupos funcionales en las interacciones droga-receptor

TEMA 5 – OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE UNA DROGA. Diferentes estrategias para la modificación de las propiedades farmacocinéticas 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. Aplicaciones prácticas de prodrogas. Alianzas de drogas: Drogas centinelas. Agentes dormidos.

TEMA 6 – 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 7: SÍNTESIS QUÍMICA EN QUÍMICA 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.

TEMA 8 –COMPUESTOS DE INTERÉS I. 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 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 INTERÉS II. 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 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 plicación: El diseño "de novo" de inhibidores de timidilato sintetasa.

VII - Plan de Trabajos Prácticos

Trabajo Práctico N° 1: ESTUDIO DE LA UNIÓN EN LOS COMPLEJOS DROGA-RECEPTOR

Trabajo Práctico N° 2: DESCUBRIMIENTO DE DROGAS. DISEÑO Y DESARROLLO

Trabajo Práctico N° 3: MODIFICACIONES PARA MEJORAR LOS ASPECTOS FARMACODINAMICOS DE FÁRMACOS.

Trabajo Práctico N° 4: MODIFICACIONES PARA MEJORAR LOS ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE LAS DROGAS. PROFARMACOS.

Trabajo Práctico N° 5: ASPECTOS ECONOMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.

Trabajo Práctico N° 6: INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS DE MODELADO MOLECULAR.

VIII - Regimen de Aprobación

Para alcanzar la regularidad de la materia el alumno deberá:

El alumno conocerá con anticipación el trabajo práctico a realizar, el cual será indicado con antelación a través del grupo de correo electrónico 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 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 1° instancia y el resto deberá aprobarlo en una 2° instancia de recuperación.

La evaluación de los conocimientos adquiridos se llevará a cabo mediante 2 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 final 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.

PROGRAMA PARA EXÁMEN FINAL

BOLILLA 1 TEMAS 1 Y 6

BOLILLA 2 TEMAS 2 Y 7

BOLILLA 3 TEMAS 3 Y 8

BOLILLA 4 TEMAS 4 Y 9

BOLILLA 5 TEMAS 5 Y 10

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. Elsevier Ltd. 2015.
- [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.

X - Bibliografía Complementaria

[1]

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 – OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS. MODIFICACIÓN MOLECULAR.

TEMA 4 – ASPECTOS CUALITATIVOS DE LA RELACIÓN ESTRUCTURA – ACTIVIDAD (SAR).

TEMA 5 – OPTIMIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE UNA DROGA.

TEMA 6 – ASPECTOS ECONÓMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.

TEMA 7 – SÍNTESIS QUÍMICA EN QUÍMICA MEDICINAL. QUÍMICA COMBINATORIA.

TEMA 8 – COMPUESTOS DE INTERÉS I :AGENTES ANTIMICROBIANOS. FARMACOS ANTIFÚNGICOS.AGENTES ANTIBACTERIANOS.

TEMA 9 – COMPUESTOS DE INTERÉS II .AGENTES COLINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS Y ANTICOLINESTERÁSICOS.

TEMA 10 – COMPUESTOS DE INTERÉS III . AGENTES ANTICANCERÍGENOS.

XIII - Imprevistos

La cátedra sigue los lineamientos generales que establece la Resolución C.S Nº 39/20 para la adecuación de modalidades de enseñanza desde un sistema presencial hacia un sistema no-presencial en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 y el aislamiento social preventivo y obligatorio.

XIV - Otros