



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

(Programa del año 2022)

I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
QUIMICA MEDICINAL	FARMACIA	19/13 -CD	2022	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.Asoc 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	3 Hs	Hs	7 Hs

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

Duración			
Desde	Hasta	Cantidad de Semanas	Cantidad de Horas
21/03/2022	24/06/2022	14	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. Relación con otros campos de la Química y la Biología. Dónde, cómo y por qué actúan las drogas. Sitio de unión, grupos de unión, regiones de unión. Uniones intermoleculares. Aspectos termodinámicos de la unión Droga-Receptor. Teorías que explican la formación del complejo Droga-Receptor. Modelo de la llave-cerradura. El concepto de unión inducida de Koshland. Modelo de los dos estados. Blancos moleculares: Enzimas. Inhibición reversible e irreversible. Sustratos suicidas. Receptores. Diseño de agonistas y antagonistas. Otros blancos moleculares. Aspectos estereo-químicos de la interacción droga-receptor.

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. Drogas Multitarget. Criterios para seleccionar el bioensayo (in vitro –in vivo). Hits y compuestos líderes. Concepto de espacio químico. 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. Enfoque Fenotípico del desarrollo de nuevas drogas.

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. Caso de estudio: El desarrollo de Cimetidina.

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. El problema de la búsqueda conformacional sistemática. Familias y conformeros representativos. ¿Cómo se obtiene la conformación activa de una droga? Métodos de docking molecular. Docking rígido por la forma. Docking rígido de ligandos flexibles. Docking de ligandos flexibles (simulated annealing). 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. Relación estructura-actividad cuantitativa (QSAR), parámetros y descriptores. Alcance y limitaciones.

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

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. Aspectos químicos del proceso de desarrollo. Aspectos a considerar en la elección de los compuestos candidatos. Desarrollo farmacéutico industrial y médico económico. Algunos aspectos sobre el patentamiento y los entes reguladores. Normativa de ANMAT para

el registro de especialidades farmacéuticas novedosas. Organizaciones sin fines de lucro de investigación y desarrollo de Fármacos.

TEMA 8: SÍNTESIS QUÍMICA EN QUÍMICA MEDICINAL. Planificación de síntesis de fármacos. Síntesis total. Síntesis parcial o semi-síntesis. Síntesis lineal y convergente. Química Combinatoria. Síntesis de Mezclas y en paralelo. Síntesis en fase sólida (requerimientos). Preparación de bibliotecas. Tipos de bibliotecas combinatorias. Generación de quimiotecas (esqueletos o andamiajes estructurales). Reglas generales de la química combinatoria.

TEMA 9: COMPUESTOS DE INTERÉS 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 10: 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 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 11: COMPUESTOS DE INTERÉS III . AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Ácidos Nucleicos como blancos moleculares para el desarrollo de nuevas drogas. 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 12: COMPUESTOS DE INTERÉS IV. AGENTES COLINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS Y

ANTICOLINESTERÁSICOS. 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.

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: RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD CUANTITATIVA.

Trabajo Práctico N° 5: MODIFICACIONES PARA MEJORAR LOS ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE LAS DROGAS. PROFARMACOS.

Trabajo Práctico N° 6: ASPECTOS ECONOMICOS Y LEGALES DEL DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS.

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

Trabajo Práctico No 8: COMPUESTOS DE INTERÉS: OPIOIDES, ANTICANCERÍGENOS, ANTIMICROBIANOS, ANTICOLINÉRGICOS Y ANTICOLINESTERÁSICOS.

VIII - Regimen de Aprobación

Para alcanzar la regularidad de la materia el alumno 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 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.

Para promocionar la materia el alumno deberá aprobar dos evaluaciones parciales con nota igual o superior a 8 teniendo derecho a un recuperatorio y un examen integrador modalidad oral.

Se admite modalidad libre, evaluándose en una primera instancia los TPs para luego rendir de manera oral la totalidad de la materia.

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

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. Elsevier Ltd. 2015.

[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 ill. 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.

[7] [7] 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: RECONOCIMIENTO MOLECULAR. COMPLEMENTARIDAD ESTEREO-ELECTRÓNICA Y LA CONFORMACIÓN BIOLÓGICAMENTE RELEVANTE.

TEMA 5: ASPECTOS CUALITATIVOS DE LA RELACIÓN ESTRUCTURA – ACTIVIDAD (SAR).

TEMA 6: 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.

TEMA 9: COMPUESTOS DE INTERÉS I: ANALGESICOS OPIOIDES.

TEMA 10: COMPUESTOS DE INTERÉS II :AGENTES ANTIMICROBIANOS. FARMACOS ANTIFÚNGICOS.AGENTES ANTIBACTERIANOS.

TEMA 11: COMPUESTOS DE INTERÉS III . AGENTES ANTICANCERÍGENOS.

TEMA 12: COMPUESTOS DE INTERÉS IV .AGENTES COLINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS Y

XIII - Imprevistos

Para dar cumplimiento a las 105 hs totales de la asignatura, se deben agregar 7 horas (que se destinarán a consultas).
Quedando 7 hs semanales para las 14 semanas del cuatrimestre.

XIV - Otros