

ANEXO

Química Médica

PROGRAMA

Objetivos del curso: el curso tiene por objetivo que los estudiantes adquieran conocimientos de química médica general con hincapié en las bases moleculares del descubrimiento de nuevos fármacos. Al finalizar el curso tendrán una amplia comprensión del proceso de descubrimiento de nuevas drogas bioactivas y de cómo se desarrollan y optimizan fármacos más seguros y eficaces. Todo esto se logrará mediante el uso de conceptos relevantes del área ilustrados con ejemplos de desarrollo de drogas que tuvieron un profundo impacto en la salud de la población, como el desarrollo de antibióticos, agentes antihipertensivos, agentes antiparasitarios, antivirales, antitumorales, etc.

PROGRAMA ANALITICO

Actividad de drogas y mecanismos de acción.

Consideraciones generales. Clasificación de drogas (según origen, acción terapéutica y Clasificación ATC). Fases que gobiernan la actividad de una droga en el organismo (fase farmacológica, farmacocinética y farmacodinámica). Factores que afectan la bioactividad, ventana terapéutica. Mecanismos de acción de las drogas. Proceso de desarrollo de nuevos fármacos: desde el laboratorio al mercado.

Descubrimiento de nuevas drogas.

Descubrimiento sin una droga líder: Penicilina y Librium. Estrategias para la búsqueda de nuevos compuestos líder. Ejemplos. Bibliotecas combinatoriales.

Síntesis orgánica combinatoria. Ejemplos. Productos naturales como fuente de drogas líder. Diseño racional de fármacos, estrategias y ejemplos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (antihipertensivo captopril) y antagonistas del receptor H₂ de histamina (cimetidina y ranitidina)

Desarrollo de nuevas drogas

Modificación de una estructura líder. Concepto de farmacóforo 3D. Relación entre la estructura química y la actividad biológica (SAR). Modificaciones estructurales para

mejorar potencia e índice terapéutico: series homólogas, reemplazos bioisostéricos, transformaciones de anillos y cadena/anillo. Estrategias generales de diseño de drogas. Efectos específicos de sustituyentes. Aspectos estereoquímicos de la acción de drogas.

Receptores como blancos de las drogas

Tipos de receptores. Consideraciones generales. Agonistas y antagonistas. Teorías de la interacción droga-receptor. Fuerzas involucradas en el complejo droga-receptor. Rol de los grupos funcionales. Determinación de la energía libre de unión. Ejemplos.

Relaciones cuantitativas estructura química-actividad biológica (QSAR)

Correlación de parámetros fisicoquímicos con actividad biológica. Análisis de Hansch. Método de Free y Wilson. Arbol de decisión de Topliss y gráficos de Craig. Metodologías QSAR-3D. Mapeo de receptores. Ejemplos.

Mecanismos de acción de drogas

Acción sobre enzimas. Mecanismo de catálisis enzimática. Catálisis por aproximación. Catálisis covalente. Catálisis general ácido base. Catálisis electrostática y por desolvatación. Catálisis por tensión. Catálisis de coenzimas: 5'fosfato de piridoxal, tetrahidrofolato, flavina, hemo, coenzima A, trifosfato de adenosina. Resistencia a las drogas. Sinergismo de drogas. Inhibición de enzimas. Inhibidores reversibles competitivos. Inhibidores reversibles no competitivos. Inhibidores lentos de unión fuerte. Inhibidores irreversibles. Ejemplos.

Acción sobre proteínas. Acción sobre proteínas transportadoras. Resistencia múltiple a las drogas. Acción sobre proteínas estructurales: tubulina. Ejemplos.

Acción sobre membrana celular. Modificaciones de las propiedades de las membranas. Disruptores de membrana. Formadores de poros. Ejemplos.

Acción sobre el ADN. Fundamentos. Estructura del ADN. Agentes intercalantes en el ADN. Agentes alquilantes del ADN. Agentes que escinden cadenas de ADN. Ejemplos.

Metabolismo e inactivación de drogas.

Caminos de desactivación y eliminación de drogas: biotransformaciones oxidativas, reductivas e hidrolíticas; reacciones de conjugación. Métodos de estudio del metabolismo de drogas.

Prodrogas: diseño y aplicaciones

Activación de drogas por enzimas. Diseño de prodrogas para mejorar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas. Tipos de prodrogas. Mecanismos de activación de

prodrogas. Prodrogas unidas a un transportador. Prodrogas bioprecursoras. Ejemplos.

Ejemplos y aplicaciones

Péptidos y peptidomiméticos: Interacciones péptido-receptor; estrategias para el desarrollo de peptidomiméticos. Agentes antimicrobianos: antibióticos, antiparasíticos, antivirales. Agentes anticáncer: ADN como blanco de drogas anticáncer; drogas que actúan sobre el aparato mitótico. Analgésicos y antiinflamatorios: distintos tipos; mecanismos de acción. Antagonistas de histamina y anestésicos locales. Derivados esteroidales: corticoides, hormonas sexuales, esteroides neuroactivos.

BIBLIOGRAFIA

- The Practice of Medicinal Chemistry; Wermuth C. G.; Aldous D.; Raboisson P.; Rognan, D., Ed.; Academic Press, **2015**. ISBN: 978-0-124-17205-0
- The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Silverman, R. B.; Holladay, M. W. 3er Edition, Academic Press. **2014**. ISBN: 978-0-123-82030-3.
- Basic Principles of Drug Discovery and Development 1st Edition; Benjamin E. Blass; Academic Press, **2015**. ISBN 978-0-124-11508-8.
- Textbook of Drug Design and Discovery; Kristian Stromgaard (Editor), Povl Krogsgaard-Larsen (Editor), Ulf Madsen (Editor) 5th Edición CRC Press. **2016**. ISBN: 978-1-498-70278-2.
- Medicinal Chemistry for Practitioners; Jie Jack Li, John Wiley & Sons, **2020**. ISBN: 978-1-119-60728-1
- Introduction to Medicinal Chemistry. How Drugs Act and Why, A. Gringauz. Wiley-VCH. **1997**. ISBN: 978-0-471-18545-1.
- An Introduction to Medicinal Chemistry, 5th Edición; Graham L. Patrick, Oxford University Press, **2013** ISBN: 978-0-199-69739-7.
- Fundamentals of Medicinal Chemistry, Gareth Thomas, Wiley-Blackwell, 2004. ISBN: 978-0-470-87169-0.
- Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7th Edición; Lemke, Thomas L.

(Editor), Williams, David A. (Editor), Roche, Victoria F. (Editor), Zito, S. Willia,
Editorial Lippincott Williams & Wilkins, **2012**. ISBN: 978-1-609-13345-0.