

GUÍA DOCENTE

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Curso 2008-2009

***Profesora:* BELÉN ABARCA GONZÁLEZ**

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Farmacia

Universidad de Valencia

I.- DATOS INICIALES

Nombre de la asignatura:	Química Farmacéutica
Carácter:	Troncal
Titulación:	Licenciatura en Farmacia
Curso/Ciclo:	2º curso/ 1º ciclo
Departamento:	Química Orgánica
Profesores responsables:	Teoría: Belén Abarca González Despacho 4-51, Facultad de Farmacia Prácticas: Conxa Soriano Soto Despacho 4-60, Facultad de Farmacia Prácticas: Cecilia Andreu Masiá Despacho 4-45, Facultad de Farmacia

II.- INTRODUCCIÓN A LA ASIGNATURA

La asignatura *Química Farmacéutica* se imparte con carácter anual y consta de 10 créditos (6 créditos teóricos y 4 créditos prácticos) en el Plan de Estudios actualmente vigente para la licenciatura en Farmacia.

La Química Farmacéutica tiene como objetivo el estudio químico de los fármacos, principios activos de los medicamentos, con la finalidad de determinar la relación existente entre la estructura química, las propiedades físico-químicas, la reactividad y la respuesta biológica, con el fin último de proporcionar los conocimientos necesarios para la creación de nuevos fármacos.

Dado que la mayor parte de los fármacos son de naturaleza orgánica, la Química Terapéutica, o Química Farmacéutica, se fundamenta principalmente en el conocimiento de la Química Orgánica, si bien requiere un fuerte entronque biológico concretado en una sólida base de Bioquímica. Por otra parte se nutre también de otras materias, como son la Farmacognosia, que estudia los *productos naturales* como fuente de nuevos principios activos, la Farmacología, que permite establecer modelos experimentales para la evaluación de nuevos principios activos, y la Farmacología Molecular, que trata de explicar los efectos biológicos a nivel molecular, interpretando los fenómenos relacionados con la asociación entre un fármaco y las biomoléculas que desencadenan su acción, todo ello desde el punto de vista de las propiedades estructurales y fisicoquímicas.

Aunque en sus orígenes el diseño de fármacos, objetivo último de la Química Farmacéutica se centró fundamentalmente en las modificaciones químicas simples de las moléculas de origen natural, las tendencias actuales de diseño se basan en el estudio de las interacciones del fármaco con sus estructuras diana a nivel molecular. El desarrollo experimentado en la última década por la Biología Molecular y por la Ingeniería Genética ha permitido el estudio detallado de muchas moléculas diana en la acción de los fármacos, tales como enzimas, receptores de membrana y ácidos nucleicos. Por ello, una parte del diseño de nuevos fármacos en la actualidad se basa en la interacción fármaco-receptor.

La síntesis de los compuestos diseñados es otro de los aspectos a considerar en el estudio de la Química Farmacéutica.

Los contenidos teóricos de esta asignatura se han organizado en dos partes, la primera parte trata del origen, desarrollo y diseño de fármacos así como de los factores a considerar en la acción de los fármacos. La segunda parte se centra en el estudio de algunas familias de fármacos representativos, clasificadas según un criterio bioquímico en vez del farmacológico más clásico. Los aspectos teóricos se complementan con las prácticas de laboratorio; en ellas los estudiantes deben adquirir destreza en las técnicas básicas y en la metodología de trabajo en un laboratorio de síntesis, aislamiento y caracterización de compuestos orgánicos con actividad biológica.

III. VOLUMEN DE TRABAJO

Considerando 28 semanas lectivas durante el curso académico, la distribución prevista del trabajo es la siguiente:

Asistencia a clases teóricas: (3 horas cada dos semanas)

$$2 \text{ horas/semana} \times 14 \text{ semanas/curs}o = 28 \text{ horas/curs}o$$

$$1 \text{ hora/semana} \times 14 \text{ semanas/curs}o = 14 \text{ horas/curs}o$$

Asistencia a clases prácticas (laboratorio):

$$10 \text{ sesiones} \times 4 \text{ horas/sesi}o\text{n} = 40 \text{ horas/curs}o$$

Estudio-preparación de clases teóricas:

$$2.5 \text{ horas/semana} \times 28 \text{ semanas/curs}o = 70 \text{ horas/curs}o$$

Estudio y realización de problemas:

$$1 \text{ hora /semana} \times 28 \text{ semanas/curs}o = 28 \text{ horas /curs}o$$

Preparación de las clases prácticas:

$$1 \text{ hora/sesi}o\text{n} \times 10 \text{ sesiones/curs}o = 10 \text{ horas/curs}o$$

Realización de Trabajo en grupo para presentar en seminarios: 6 horas/curs}o

Estudio-preparación de exámenes:

$$20 \text{ horas/examen} \times 2 \text{ examen/curs}o = 40 \text{ horas/curs}o$$

$$2 \text{ horas /examen sobre prácticas} \times 1 \text{ examen/curs}o = 2 \text{ horas/curs}o$$

Realización de exámenes escritos:

$$3 \text{ horas/examen} \times 2 \text{ exámenes/curs}o = 6 \text{ horas/curs}o$$

Asistencia a tutorías: 1.5 horas/sesi}o\text{n} \times 4 \text{ sesiones/curs}o = 6 \text{ horas/curs}o

Asistencia a seminarios: 8 horas/curs}o

Otras actividades: 20 horas /curs}o

ACTIVIDAD	HORAS/CURSO
Asistencia a clases teóricas	42
Asistencia a clases prácticas	40
Estudio para preparación de clases teóricas	70
Estudio y realización de problemas	28
Preparación previa de las prácticas	10
Realización de 1 trabajo en grupo para exponer en seminario	6

Estudio para preparación de exámenes	42
Realización de exámenes	6
Asistencia a tutorías	6
Asistencia a seminarios	8
Otras actividades	20
Volumen total de trabajo:	278
Total de créditos ECTS:	10
Nº horas por crédito:	27,8

IV. OBJETIVOS GENERALES

La Química Farmacéutica tiene como objetivos el estudio de los fármacos desde el punto de vista químico, así como de los principios básicos utilizados en su diseño. Los contenidos de esta disciplina han sido definidos por las directrices de la Comunidad Europea como “diseño, síntesis y análisis de fármacos”.

V.- CONTENIDOS MÍNIMOS

En base a los objetivos generales, la parte teórica de la asignatura se ha dividido en tres bloques:

- Introducción y nomenclatura de fármacos. Se describen una serie de conceptos básicos sobre que se entiende por Química Farmacéutica y como se puede organizar su estudio.
- Desarrollo y diseño de fármacos, con especial énfasis en los métodos de búsqueda de nuevos fármacos. Se estudian las principales estrategias empleadas en el diseño de fármacos, el metabolismo de los fármacos y su uso en el diseño de los mismos, y las propiedades físico-químicas de los fármacos.
- Estudio, de forma sistemática, de familias de fármacos representativas ordenadas según un criterio biológico. Se estudia su estructura, síntesis, relación estructura actividad, las dianas biológicas sobre las que interactúan y los mecanismos de acción desde el punto de vista molecular.

En las prácticas de laboratorio se llevarán a cabo diversos experimentos de síntesis, aislamiento y caracterización de compuestos biológicamente activos.

VI.- DESTREZAS A ADQUIRIR

Después de cursar la asignatura en su doble vertiente teórico-práctica el estudiante ha de ser capaz de:

- * Utilizar adecuadamente la terminología científica básica relacionada con la materia.
- * Manifestar comprensión y conocimiento de los hechos, conceptos, principios y teorías esenciales relacionados con el contenido de la asignatura.
- * Saber aplicar dichos conocimientos a la comprensión y solución de problemas del entorno cotidiano.
- * Exponer con propiedad trabajos científicos.
- * Integrar los conocimientos de química farmacéutica con los adquiridos en otras materias.
- * Desarrollar procesos de laboratorio.

- * Aplicar las técnicas de laboratorio de síntesis orgánica a la preparación de fármacos.
- * Evaluar, interpretar el modo de acción y sintetizar fármacos.
- * Estimar los riesgos asociados a la utilización de sustancias químicas y de los procesos de laboratorio.
- * Reconocer y aplicar el método científico.
- * Comprender e interpretar trabajos científicos relacionados con la materia.

VII.- HABILIDADES SOCIALES

El estudiante debe haber adquirido las siguientes habilidades:

- * Capacidad para adquirir un hábito de trabajo continuado a lo largo del tiempo.
- * Capacidad de planificar y conducir su propio aprendizaje.
- * Capacidad para razonar, argumentar y memorizar aspectos básicos.
- * Capacidad de trabajo en grupo.
- * Capacidad de aplicar los conocimientos a la práctica.
- * Capacidad de resolver problemas o cuestiones mediante la aplicación integrada de los conocimientos adquiridos.
- * Habilidad para tomar decisiones respecto a situaciones planteadas.
- * Capacidad de expresarse oralmente de una forma precisa y clara.
- * Capacidad de expresarse por escrito de una forma organizada y comprensible.
- * Capacidad para obtener información adecuada para afrontar nuevos problemas científicos que se le planteen (habilidad para buscar y analizar información proveniente de fuentes diversas).
- * Habilidades de estudio, necesarias para la formación continua y el desarrollo profesional.

VIII.- TEMARIO Y PLANIFICACIÓN TEMPORAL

1ª Parte: Origen, desarrollo y diseño de fármacos. Factores a considerar en la acción de los fármacos.

Tema	Contenido	Semanas
1	<p>Introducción.</p> <p>1.1. Concepto de Química Farmacéutica. Definición de fármaco y droga.</p> <p>1.2. Relación de la Química Farmacéutica con otras ciencias.</p> <p>1.3. Criterios de clasificación de los fármacos.</p> <p>1.4. Nomenclatura de fármacos.</p> <p>1.5. La industria Farmacéutica</p>	1
2	<p>Dianas farmacológicas: Receptores biológicos.</p> <p>2.1. El receptor. Definición. Teorías del receptor. Afinidad. Agonismo. Antagonismo.</p> <p>2.2. Interacción fármaco-receptor. Fuerzas intermoleculares en la formación del complejo fármaco-receptor.</p> <p>2.3. Naturaleza Química de los receptores.</p> <p style="padding-left: 20px;">2.3.1 Proteínas. Estructura</p> <p style="padding-left: 20px;">2.3.2 Enzimas. Mecanismos de catálisis enzimática. Coenzimas.</p> <p style="padding-left: 20px;">2.3.3 Ácidos Nucleicos. Estructura del ADN. Mecanismos de acción de algunos fármacos sobre el ADN.</p> <p style="padding-left: 20px;">2.3.4 Receptores de membrana. Lípidos. Mecanismos de acción en los receptores. Canales iónicos. Mecanismos de transducción.</p> <p>2.4. Diseño de agonistas y antagonistas. Tolerancia y dependencia.</p>	2
3	<p>Conceptos básicos en el mecanismo de acción de los fármacos.</p> <p>3.1. Propiedades físico-químicas y actividad farmacológica. Naturaleza de las membranas. Modelos físico-químicos que explican el transporte a través de membranas. Solubilidad en agua. Grado de ionización. Solubilidad en lípidos y coeficientes de reparto.</p> <p>3.2. Topología molecular y actividad biológica. Concepto de estructura. Constitución, configuración, conformación. Implicaciones en la actividad farmacológica. Enantioselectividad en la actividad del fármaco. Enantioselectividad en la farmacocinética.</p>	2
4	<p>Metabolismo de fármacos</p> <p>4.1. Fase I: Reacciones de transformación. Reacciones de Oxidación. Reacciones de reducción. Reacciones de hidrólisis.</p> <p>4.2. Fase II: Reacciones de conjugación.</p> <p>4.3. Derivados biorreversibles. Profármacos. Bioprecusores</p> <p>4.4. Fármacos "blandos" y fármacos "duros".</p>	3

<p>5</p>	<p>Diseño y Desarrollo de nuevos fármacos.</p> <p>5.1. Evolución de los métodos de búsqueda y descubrimiento de fármacos. Métodos actuales de descubrimiento de "cabezas de serie".</p> <p>5.2. Relaciones cualitativas estructura química-actividad biológica. Concepto de farmacóforo y aptóforo.</p> <p>5.3. Farmacomodulación. Objetivos. Técnicas de farmacomodulación: Modulativas. Homología. Vinilología. Introducción de enlaces múltiples. Introducción de grupos voluminosos. Apertura y cierre de anillos. Bioisostería. Variaciones disyuntivas. Variaciones conjuntivas, Compuestos siameses.</p> <p>5.4. Un ejemplo : Oxamniquina</p> <p>5.5. Estrategias bioquímicas en el diseño de fármacos: Activación y/o bloqueo de receptores. Inhibición enzimática: Inhibidores enzimáticos por analogía estructural con el sustrato: Antimetabolitos. Inhibición enzimática irreversible dirigida a la región activa. Inhibición enzimática catalizada por la propia enzima inhibida: inhibidores suicidas.</p> <p>5.6. Ejemplos: Desarrollo de inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. Captopril y fármacos posteriores.</p>	<p>3</p>
<p>6</p>	<p>Relaciones cuantitativas estructura química-actividad biológica (QSAR).</p> <p>6.1. Parámetros físico-químicos: Efectos electrónicos (Ecuación de Hammett). Factores estéricos (Ecuación de Taft). Ecuación de Hansch. Ejemplos.</p> <p>6.2. Métodos usados para correlacionar parámetros físico-químicos con actividad biológica. Ejemplos.</p> <p>6.3. Diseño de fármacos basado en Modelización Molecular. 3D-QSAR</p>	<p>2</p>

2ª Parte: Estudio de familias de fármacos representativas

Tema	Contenido	Semanas
7	<p>Fármacos que actúan por inhibición de enzimas.</p> <p>7.1. Inhibidores de la síntesis del ácido tetrahidrofólico. Sulfonamidas. Estructura. Propiedades físico-químicas. Relaciones estructura-actividad. Síntesis de sulfonamidas representativas.</p> <p>7.2. Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana.</p> <p>7.2.1. Penicilinas. Estructura. Propiedades físico-químicas. Relación estructura-actividad. Producción de penicilinas. Análisis de penicilinas. Modificaciones de las penicilinas. Penicilinas semisintéticas. Producción del ácido 6-aminopenicilánico. Penicilinas resistentes a ácidos: Ampicilina y Amoxicilina. Penicilinas resistentes a las β-lactamasas: Oxacilina. Profármacos de penicilinas: Pivampicilina. Inhibidores de la β-lactamasa: Acido clavulánico. Sulbactama.</p> <p>7.2.2. Cefalosporinas. Estructura. Relación estructura-actividad. Obtención del ácido 7-aminocefalosporánico. Farmacomodulación de las cefalosporinas. Síntesis a partir de 7-ACA y a partir de penicilinas.</p> <p>7.3. Inhibidores de la síntesis proteica bacteriana: Tetraciclinas. Cloranfenicol.</p>	8
8	<p>Fármacos moduladores de acetilcolina</p> <p>8.1 Introducción: Neurotransmisores, sinapsis y procesos bioquímicos en la sinapsis.</p> <p>8.2. La sinapsis colinérgica. Acetilcolina, estructura, biosíntesis, inestabilidad</p> <p>8.3. Receptores colinérgicos. Estructura</p> <p>8.4. Diseño de análogos de la acetilcolina. Usos clínicos.</p> <p>8.5. Diseño de antagonistas de los receptores muscarínicos. Aplicaciones</p> <p>8.6. Diseño de antagonistas de los receptores nicotínicos. Aplicaciones</p> <p>8.7. Anticolinesterasas y acetilcolinesterasas. Aplicaciones</p>	2
9	<p>Fármacos moduladores de noradrenalina</p> <p>9.1. La sinapsis adrenérgica. Noradrenalina y adrenalina. Estructura. Biosíntesis.</p> <p>9.2. Metabolismo de las catecolaminas</p> <p>9.3 Receptores adrenérgicos pre- y post-sinápticos.</p> <p>9.4. Agonistas adrenérgicos. Ariletanolaminas. Aplicaciones terapéuticas. Síntesis de fármacos representativos</p> <p>9.5. Agonistas adrenérgicos indirectos. Ariletilaminas. Aplicaciones terapéuticas. Síntesis de fármacos representativos</p> <p>9.6. Antagonistas adrenérgicos I. α-bloqueantes</p> <p>9.7. Antagonistas adrenérgicos II. β-bloqueantes. Ariloxipropanolaminas. Aplicaciones. Síntesis.</p> <p>9.8. Otros fármacos que afectan a la transmisión adrenérgica. Inhibidores de la síntesis de la NA. Inhibidores del almacenamiento y liberación de la NA. Inhibidores de la recaptación de la NA.</p>	2

10	<p>Fármacos moduladores de encefalinas y receptores opioides</p> <p>10.1. Morfina. Estructura y propiedades. Relaciones estructura y actividad. Péptidos opiáceos endógenos: Endorfinas y encefalinas. Desarrollo y semisíntesis de análogos de la morfina. Semisíntesis de morfino-antagonistas: Nalorfina. Rigidificación: Etorfina y buprenorfina.</p> <p>10.2. Morfinanos. Relaciones estructura-actividad. Isomorfinanos. Levorfanol.</p> <p>10.3. Benzomorfanos. Relaciones estructura actividad. Metazocina y pentazocina. Síntesis.</p> <p>10.4. Fenilpiperidinas. Relaciones estructura-actividad. Petidina y Fentanilo. Alfaprodina. Síntesis.</p> <p>10.5. Fenilpropilaminas. Relaciones estructura y actividad. Metadona y Propoxifeno. Síntesis.</p>	3
-----------	--	----------

X. BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

1. **A. Delgado, E. Minguillon, J. Joglar.** *Introducción a la Química Terapéutica.* Díaz de Santos, 2ª Ed. 2.004.
2. **C. Avendaño.** *Introducción a la Química Farmacéutica.* Ed. Interamericana - McGraw-Hill, 2ª edición 2001.
3. **G. L. Patrick.** *An Introduction to Medicinal Chemistry.* Oxford Univ. Press., 3ª Ed. 2005.
4. **C. Avendaño.** *Ejercicios de Química Farmacéutica.* Ed. Interamericana. Mc. Graw-Hill, 1.997.
5. **R. B. Silverman.** *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action.* Academic Press. 1.992.
6. **G. Thomas.** *Medicinal Chemistry. An introduction.* John Wiley and Sons, Ltd. 2004.
7. **J. A. Galbis,** *Panorama actual de la Q. Farmacéutica.* Universidad de Sevilla. 2.000.
8. **A. Delgado, E. Minguillon, J. Joglar.** *Introducción a la síntesis de fármacos.* Ed. Síntesis 2.002.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

- Textos de Química Orgánica General.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas

X. METODOLOGÍA

La asignatura está planteada para que el estudiante sea el protagonista de su propio aprendizaje y se estructura alrededor de las siguientes modalidades y métodos:

* **Clases teóricas.**- Los estudiantes deben adquirir los conocimientos básicos incluidos en el temario mediante su estudio individual y la asistencia a las clases teóricas. En dichas clases, a las que el estudiante asistirá 3 horas cada dos semanas, el profesor dará una visión global del tema objeto de estudio haciendo especial hincapié en los aspectos más relevantes y en los de especial complejidad. A fin de fomentar la participación activa del estudiante el profesor alternará el método expositivo (lección magistral), el estudio de casos y la resolución de problemas. Para ello, se indicará a los estudiantes los puntos que deben revisar previamente a la asistencia a cada clase o qué actividades previas deben realizar.

Para el estudio individual y la preparación de los temas con profundidad, se les indicará a los estudiantes la bibliografía adecuada y se proporcionará el necesario material de apoyo.

* **Prácticas de laboratorio.**- El estudiante debe realizar un trabajo previo a la asistencia al laboratorio consistente en la comprensión del guión de la práctica, el repaso de los conceptos teóricos que implica y la preparación de un esquema del proceso de trabajo. Al inicio de cada sesión, el profesor incidirá en los aspectos más importantes del trabajo experimental y atenderá al estudiante durante la sesión. Realizada la práctica correspondiente, el estudiante analizará los hechos observados y resolverá algunas cuestiones planteadas por el profesor al inicio de la sesión o durante el desarrollo de la práctica. Todo ello deberá reflejarse en un cuaderno de laboratorio que será revisado sistemáticamente por el profesor.

* **Tutorías.**- Las tutorías se organizan en grupos reducidos de estudiantes, según el calendario establecido (dos sesiones en cada cuatrimestre). En ellas, el profesor evaluará el proceso de aprendizaje de los estudiantes de un modo globalizado. Se comentarán y resolverán problemas que los estudiantes deben de haber intentado resolver con anterioridad. Igualmente, las tutorías servirán para resolver las dudas que hayan podido surgir a lo largo de las clases y para asesorar a los estudiantes sobre las estrategias a seguir para soslayar las dificultades que se les puedan presentar. El profesor podrá plantear de forma individual o colectiva cuestiones específicas según las necesidades de los estudiantes que serán analizadas y discutidas en la fecha que de mutuo acuerdo se establezca para ello.

* **Seminarios.**- Los seminarios consistirán en la preparación y exposición al resto de estudiantes de un trabajo llevado a cabo por subgrupos de cuatro alumnos sobre un tema propio de la materia de Química Farmacéutica o sobre un tema multidisciplinar a propuesta de varios profesores. En estos seminarios se ejercitará la búsqueda de información, la capacidad de esquematizarla y resumirla, así como la expresión oral y escrita, además de fomentar el trabajo en equipo. El tema y fecha de exposición se establecerá al inicio de curso coordinándose todas las asignaturas.

También podrán llevarse a cabo actividades complementarias de tipo variado (debates, análisis de lecturas, notas de prensa,...) sobre temas de actualidad relacionados con la materia, o se profundizará en algún aspecto concreto del temario cuya comprensión resulte más ardua, si así es requerido por los estudiantes.

XI.- EVALUACIÓN DEL APRENDIZAJE

En la evaluación del aprendizaje de los estudiantes se considerarán todos los aspectos expuestos en el apartado de metodología de esta guía y se realizará de una forma continua por parte del profesor.

10% de la calificación (1 punto): procederá de la evaluación directa del profesor, resultado del contacto con el estudiante en las distintas modalidades de aprendizaje programadas. Se tendrán en cuenta distintos aspectos, tales como la asistencia participativa, el progreso en la utilización del lenguaje característico de la materia, el espíritu crítico, capacidad de colaborar con el resto del grupo, etc.

10% de la calificación (1 punto): se obtendrá como resultado de la elaboración y exposición del trabajo en equipo expuesto en los seminarios.

20% de la calificación (2 puntos): procederá de la nota de prácticas, que serán de asistencia obligatoria. La calificación se realizará teniendo en cuenta la preparación de las prácticas, la puesta al día del cuaderno de laboratorio, el trabajo en el laboratorio y la calificación de los exámenes, uno práctico y otro escrito sobre cuestiones relacionadas con las prácticas.

60% de la calificación (6 puntos): se obtendrá a partir de los resultados obtenidos en las pruebas escritas y en los exámenes. Se puede realizar aleatoriamente alguna prueba escrita, aproximadamente hacia final del mes de noviembre y/o mediados del mes de abril. Serán pruebas cortas sobre cuestiones conceptuales o de razonamiento y algunas preguntas de tipo test; servirán de control no sólo para el profesor sino para que el estudiante lleve a cabo su autoevaluación. Si se realizan estas pruebas el valor de cada una de ellas en la evaluación final de este apartado será de 0.5 puntos.

Los dos exámenes (3 puntos cada uno, caso de no realizarse ninguna prueba escrita, o la parte proporcional caso de haberla) se realizarán en los periodos establecidos por el Centro. El primero, al final del primer cuatrimestre, eliminará materia en caso de ser superado (nota mínima 5 puntos sobre 10, podrá ser compensable con el 2º parcial a partir de 4 puntos). Ambos exámenes constarán de cuestiones relacionadas con la materia y preguntas que obliguen al estudiante a relacionar aspectos de la asignatura que aparezcan en distintos temas o que se complementen con los vistos en otras asignaturas.

Para superar la asignatura es necesario obtener una calificación de 5 puntos sobre 10 tanto en los exámenes teóricos como en las prácticas de laboratorio.