

DIPARTIMENTO FARMACIA

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

CORSO DI LAUREA : CHIMICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE

DOCENTE prof. Luciana Marinelli

INSEGNAMENTO

CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA 1

Tipologia di insegnamento CARATTERIZZANTE

Crediti formativi (CFU) 10

Settore Scientifico disciplinare (SSD) CHIM/08

Posizionamento nel calendario didattico *I semestre del 3° anno*

Prerequisiti Chimica Generale, Chimica Organica I e II

Propedeuticità Chimica Generale, Chimica Organica I e II

Commissione d'esame: Prof. Luciana Marinelli (Presidente), Prof. Valeria La Pietra, Francesco di Leva (componenti)

Collaboratori di supporto all'attività didattica: Dr. Pasquale Russomanno, Dr. Vincenzo D'amore, Dr.ssa Sveva Pelliccia

OBIETTIVI FORMATIVI

L'obiettivo principale di questo corso è quello far acquisire allo studente le conoscenze relative alle strategie di progettazione e sintesi di specifiche classi di medicinali. Il corso affronta gli aspetti chimico-farmaceutici ed i meccanismi d'azione che sono alla base dell'efficacia dei farmaci, le relazioni struttura-attività, gli approcci sintetici, gli utilizzi terapeutici, nonché gli aspetti chimico-tossicologici. Alla fine del corso, gli studenti dovranno aver acquisito una mentalità scientifica versatile che consenta loro di affrontare, in maniera rapida, efficace ed originale, i più svariati problemi connessi con la ricerca e sviluppo (R&D) dei farmaci. Il corso si suddivide in una parte generale che comprende le nozioni basilari di Farmacocinetica e Farmacodinamica ed in una parte speciale che tratta lo studio sistematico dei chemioterapici quali antibatterici, antivirali, antitumorali, antifungini, antimicotici, ed antiprotozoari.

PROGRAMMA DEL CORSO

PARTE GENERALE

Momenti dell'azione di un farmaco: fase farmaceutica, fase farmacocinetica (Schema LADMET). Fase farmacodinamica. Il concetto di recettore e i farmaci strutturalmente specifici. Recettori intracellulari e di membrana. Recettori canale e modulazione della loro attività. Recettori accoppiati alle proteine G. Il legame chimico nell'interazione farmaco-recettore. Interazioni specifiche ed aspecifiche. Teorie recettoriali. Valutazione e rappresentazione dell'attività dei farmaci. Curva dose-risposta. Affinità ed attività intrinseca. Agonisti puri e parziali. Antagonisti competitivi e non competitivi. Inibitori enzimatici. Ricerca e sviluppo di un farmaco: variazioni molecolari in serie omologhe, effetti di sostituenti specifici, il ruolo dei gruppi funzionali nelle interazioni farmaco-recettore, isosteria, bioisosteria, farmacoforo. Parametri correlati al bilancio idrofilo-lipofilo, effetti elettronici e sterici. Aspetti stereochimici dell'azione dei farmaci: isomeria ottica, geometrica e conformazionale. Chimica farmaceutica computazionale e modellistica molecolare. Visualizzazione di una molecola chimica: Formula di struttura bidimensionale, Formula di struttura tridimensionale, Modelli di Corey, Pauling e Koltun (CPK), Superfici molecolari. La struttura chimica come stringa di caratteri (stringa SMILES). Il Farmacoforo: costruzione di un farmacoforo e suo utilizzo nella scoperta di nuovi farmaci. Il docking molecolare. Protocolli di ricerca conformazionale. Funzioni di scoring. Virtual screening. Le dinamiche molecolari. Calcolo del $\Delta G_{\text{binding}}$ attraverso il metodo della free energy perturbation. Campionamento conformazionale attraverso tecniche di meta dinamica.

PARTE SPECIALE

ANTIBATTERICI I batteri: aspetti morfologici; metodi di colorazione: metodo di Gram; la parete batterica: Gram-positivi e Gram-negativi; proprietà caratteristiche dei batteri. La resistenza batterica. Classificazione dei batteri patogeni per l'uomo.

ANTIBATTERICI DI SINTESI 1) Sulfamidici: storia e stato attuale. Struttura e SAR, proprietà cinetiche e dinamiche, impieghi attuali. Cotrimossazolo. Sulfasalazina: terapia della colite ulcerosa; mesalazina (5-ASA) e suoi profarmaci: olsalazina, balsalazide. 2) Antisettici urinari: patogeni ed infezioni urinarie. Requisiti degli antisettici urinari. Nitrofurantoina. Nifuratel. Acido oxolinico. Cinoxacina. Acido nalidissico e analoghi: meccanismo d'azione. 3) Fluorochinolonici: struttura e SAR. Classificazione. Proprietà generali del gruppo. Norfloxacin. Ciprofloxacina. Ofloxacina. Levofloxacina. Moxifloxacina. Gatifloxacina. Lomefloxacina. Gemifloxacina.

ANTIBIOTICI Definizione e cenni storici. Classificazione in base al meccanismo d'azione. Antibiotici inibitori della sintesi della parete batterica: schema biosintetico del peptidoglicano e punti di attacco di antibiotici. Antibiotici beta-lattamici: sistemi beta-lattamici e loro nomenclatura. Azione inibitoria sulle transpeptidasi e PBP. Resistenza batterica agli antibiotici beta-lattamici. Penicilline. Origine naturale: penicillina G (benzilpenicillina), proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche; penicilline ritardo. Benzil- e fenossialchilpenicilline acido-stabili: penicillina V. Aminopenicilline acido-stabili ad ampio spettro: ampicillina, amoxicillina; bacampicillina, Carbossi- ed ureido-penicilline ad ampio spettro (anti-Pseudomonas). Penicilline beta-lattamasi-resistenti: meticillina. Cefalosporine. Origine naturale: cefalosporina C. Struttura e particolare meccanismo d'azione delle cefalosporine; proprietà generali e classificazione. Cefalosporine parenterali ed orali di I: Cefalessina. II: Cefonocid/Cefurossima. Cefurossima axetil. Cefaclor. III: Ceftriaxone. Ceftazidima e Avibactam. Cefixima IV: Cefepima. Cepirome. V: Ceftopbriprolo. Ceftobipprolo. medocaril. Ceftarolina Fosamil. Ceftolozano/Tazobactam generazione; differenze tra le varie generazioni. Carbapenemi Tienamicina: imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem. Doripenem. Monobattami. Origine naturale. Aztreonam. Inibitori delle beta-lattamasi. Acido clavulanico, sulbactam e tazobactam e loro associazioni con penicilline. Altri antibiotici agenti sulla parete batterica Fosfomicina, Cicloserina: meccanismo d'azione e proprietà; resistenza batterica. Antibiotici glicopeptidici:

natura e classificazione; vancomicina, teicoplanina, bacitracina, polimixine: meccanismo d'azione e proprietà; meccanismo di resistenza batterica. Antibiotici inibitori della sintesi proteica: classificazione in base al meccanismo d'azione. Inibitori della trascrizione. Ansamicine: tipi. Rifamicine: rifamicina B e derivati semisintetici; rifampicina: proprietà; rifabutina, rifaximina, rifapentina. Inibitori della subunità ribosomiale 30S. Antibiotici aminoglicosidici: struttura e proprietà generali. Streptomicina. Gentamicina, tobramicina. Neomicina B. Tetracicline naturali: struttura e proprietà; clortetraciclina, ossitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina. Rolitetraciclina. Tetracicline semisintetiche: metaciclina, doxiciclina, minociclina, sanciciclina, rolitetraciclina. Inibitori della subunità ribosomiale 50S. Cloramfenicolo: struttura, proprietà. Macrolidi: struttura, meccanismo d'azione. Eritromicina: forme di somministrazione orale; effetti avversi enterici e loro meccanismo. Derivati semisintetici: cenni roxitromicina, claritromicina, azitromicina, spiramicina. Chetolidi: telitromicina. Lincosamidi: lincomicina e clindamicina. Ossazolidinoni: linezolid. Tedizolid. Meccanismi di resistenza batterica agli antibiotici.

ANTIVIRALI I virus: caratteri strutturali e ciclo replicativo; i virus patogeni per l'uomo: classificazione. Virus patogeni della famiglia **Herpes**: caratteri e infezioni correlate. Farmaci anti-Herpes: aciclonucleosidi: aciclovir e suoi profarmaci (valaciclovir), ganciclovir, penciclovir e famciclovir, brivudin. **Virus influenzali**: il covid: ciclo vitale, strutture proteiche, possibilità terapeutiche. **Retrovirus: HIV-1 e -2**; ciclo replicativo. Origini e sviluppo dell'AIDS; epidemiologia. Farmaci anti-HIV: stato attuale e prospettive. Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (RT): zidovudina e suo meccanismo d'azione, stavudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, abacavir, tenofovir, adefovir, emtricitabina. Inibitori non nucleosidici della RT: nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina. Inibitori delle proteasi: modo d'agire; saquinavir, ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir e la lipodistrofia. Inibitori della fusione: enfuvirtide, maraviroc e ibalizumab. Inibitori delle integrasi: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir. **Epatite virale**: A,B,C,D,E,G. **Terapia dell'epatite B**: lamivudina, adefovir, dipivoxil, entecavir, telbivudina. **Epatite C**. Ciclo virale. **Terapia epatite C**: ribavirina, inibitori DAA, inibitori della NS3/NS4a (danoprevir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir), NS5a (ledipasvir, daclatasvir, elbasvir, velpastavir, pibrentasvir), e della NS5b : sofosbuvir.

ANTITUMORALI Cenni introduttivi sulle neoplasie. Chemioterapia antitumorale: stato attuale e prospettive. Il ciclo replicativo cellulare: farmaci ciclo-specifici e non ciclo-specifici. Classificazione dei farmaci antitumorali. Farmaci essenziali di prima linea. Alchilanti: origini (iprite) e meccanismi generali d'azione. Mostarde azotate: meccanismo d'azione. Principali mostarde azotate; ciclofosfamide (meccanismo di attivazione) e analoghi. Metilidrazine: procarbazine; meccanismo d'azione. Nitrosouree: meccanismo d'azione; carmustina, lomustina, semustina. Complessi metallici: complessi del platino, meccanismo d'azione; cisplatino, carboplatino, oxaliplatino. Antimetaboliti. Antifolici: metotrexato e sue modalità d'uso. Antimetaboliti pirimidinici: fluorouracile, flossuridina e capecitabina, meccanismi di attivazione e d'azione. Arabinosidi: citarabina, vidarabina, fludarabina, gemcitabina. Antimetaboliti purinici: mercaptopurina e tioguanina. Antimitotici: origini naturali e meccanismi d'azione. Alcaloidi della Vinca: vinblastina, vincristina e derivati. Taxani: paclitaxel e docetaxel. Inibitori delle topoisomerasi. Derivati della podofillotossina: etoposide e teniposide. Derivati della camptotecina: topotecan e irinotecan. Antibiotici antineoplastici: Antracicline: daunorubicina, doxorubicina e derivati semisintetici. Actinomicine: dactinomicina. Bleomicina. Mitomicina C. Terapia Ormonale dei tumori: basi razionali del loro impiego come antitumorali. antiestrogeni; modulatori selettivi del recettore estrogenico: tamoxifene e analoghi. Inibitori dell'aromatasi. Inibitori delle tirosin chinasi: imatinib. Inibitori mTOR: everolimus. Cancro ed Epigenetica. L'acetilazione e la deacetilazione. Inibitori HDAC: vorinostat, belinostat, chidamide, panobinostat. Il farmacoforo degli inibitori HDAC. Il pathway PI3K/PTEN, Inibitori PI3K : delalisib, e copanlisib. PARP. Inibitori PARP: olaparib, rucaparib, niraparib. Il pathway di Hedgehog: sonidegib. L'immunoterapia dei tumori. Asse Pd-1/PD-L1, anticorpi monoclonali e sviluppo di piccole molecole. La Terapia Genica CAR-T.

FARMACI ANTIMICOTICI Generalità. Antibiotico terapia. Principali funghi patogeni: micosi sistemiche e dermatomicosi. Antimicotici sistemici: antibiotici polienici: Anfotericina B e sue formulazioni lipoidee, nistatina, caspofungina; derivati pirimidinici: flucitosina; derivati imidazolici: clotrimazolo, bifonazolo, econazolo, miconazolo, isoconazolo, tioconazolo, fenticonazolo, ketoconazolo; antifungini trizolici: itraconazolo, fluconazolo; derivati grisanici: griseofulvina; derivati allilaminici: terbinafina. Antimicotici topici: antibiotici polienici: nistatina; derivati azoici: clotrimazolo, econazolo, miconazolo, butoconazolo; derivati allilamminici: naftifina; derivati vari: ciclopirox olamina, alogprogin, acido undecilenico.

FARMACI ANTITUBERCOLARI Generalità sulla tubercolosi e sui regimi efficaci di trattamento. Tuberculostatici di sintesi: acidi carbossilici e derivati: acido p-ammino salicilico, isoniazide, pirazinamide e derivati, etionammide; derivati della tiourea: tioacetazone; derivati della etilendiammina: etambutolo; derivati ossazolidinonici: eperezolid, linezolid; derivati chinolonici: ciprofloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina. Antibiotici tubercolostatici: ansamicine: rifampicina, rifabutina; aminoglicosidi: streptomina, kanamicina, amikacina; macrolidi: claritromicina, azitromicina; tetracicline: doxiciclina.

FARMACI ANTIPROTOZOARI Generalità. Principali protozoi patogeni. Antimalarici: la malaria: agenti patogeni, ciclo vitale, tipi di malaria, meccanismi d'azione degli antimalarici, associazione con altri farmaci, modalità chemioterapiche della malaria. Farmaci antiplasmodici: chinolinmetanoli: chinina, chinidina, meflochina, alofantrina; 8-amminochinoline: primachina; 4-amminochinoline e 9-amminoacridine: cloroquina, amodiachina, mepacrina; sulfamidici: sulfadoxina; derivati biguanidici, s-triazinici e pirimidinici: proguanil, pirimetamina; lattoni sesquiterpenici: artemisinina, arteeter, artemeter, sodio artesunato; idrossinaftochinini: atovaquone.

TESTI E MATERIALE DIDATTICO CONSIGLIATO

- Materiale fornito dal docente
- Chimica Farmaceutica di Gasco - Gualtieri – Melchiorre
- Lemke, Foye's - Principi di Chimica farmaceutica
- Graham Patrick - Chimica Farmaceutica – Edises
- Wilson e Gisvold - Chimica Farmaceutica

METODI DIDATTICI/ORGANIZZAZIONE DELL'INSEGNAMENTO

Lezioni Frontali, Laboratorio di Progettazione di Farmaci

MODALITÀ DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO

Esame scritto ed orale;

Il voto finale d'esame è espresso in trentesimi da 18/30 a 30/30 e lode e tiene conto:

a) della valutazione della prova scritta; b) valutazione della prova orale.

Voto	Descrittori
< 18	Conoscenze frammentarie e superficiali dei contenuti, errori nell'applicare i concetti, prova scritta

<i>insufficiente</i>	<i>insufficiente ed esposizione carente</i>
<i>18 - 20</i>	<i>Conoscenze dei contenuti sufficienti ma generali, esposizione semplice, incertezze nell'applicazione di concetti teorici</i>
<i>21 - 23</i>	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ma non approfondite, capacità di applicare i concetti teorici, capacità di presentare i contenuti in modo semplice</i>
<i>24 - 25</i>	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ed ampie, discreta capacità di applicazione delle conoscenze, capacità di presentare i contenuti in modo articolato.</i>
<i>26 - 27</i>	<i>Conoscenze dei contenuti precise e complete, buona capacità di applicare le conoscenze, capacità di analisi, esposizione chiara e corretta</i>
<i>28 - 29</i>	<i>Conoscenze dei contenuti ampie, complete ed approfondite, buona applicazione dei contenuti, buona capacità di analisi e di sintesi, esposizione sicura e corretta,</i>
<i>30 30 e lode</i>	<i>Conoscenze dei contenuti molto ampie, complete ed approfondite, capacità ben consolidata di applicare i contenuti, ottima capacità di analisi, di sintesi e di collegamenti interdisciplinari, padronanza di esposizione</i>