



SCHEDA DELL'INSEGNAMENTO (SI)

"CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I"

SSD CHIM08

DENOMINAZIONE DEL CORSO DI STUDIO: CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INFORMAZIONI GENERALI - DOCENTE

DOCENTE: PROF. LUCIANA MARINELLI

TELEFONO: 081 679899

EMAIL: LMARINEL@UNINA.IT

INFORMAZIONI GENERALI - ATTIVITÀ

INSEGNAMENTO INTEGRATO (EVENTUALE):

MODULO (EVENTUALE):

CANALE (EVENTUALE): MATRICOLE DISPARI

ANNO DI CORSO (I, II, III): III

SEMESTRE (I, II): I

CFU: 10

INSEGNAMENTI PROPEDEUTICI (se previsti dall'Ordinamento del CdS)

Chimica Generale, Chimica Organica I e II

EVENTUALI PREREQUISITI

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 progettazione dei farmaci, di farmacocinetica e farmacodinamica, ed in una parte speciale che tratta lo studio sistematico dei chemioterapici quali antibatterici, antivirali, antitumorali, antifungini, antimicotici, ed antiparassitari.

RISULTATI DI APPRENDIMENTO ATTESI (DESCRITTORI DI DUBLINO)

Conoscenza e capacità di comprensione

Lo studente deve dimostrare di conoscere e saper comprendere le problematiche relative alla farmacocinetica e farmacodinamica. Deve dimostrare di sapere elaborare argomentazioni concernenti le relazioni struttura-attività. Il percorso formativo intende fornire agli studenti anche le conoscenze e gli strumenti metodologici di base necessari per analizzare il comportamento farmacologico di chemioterapici, antibatterici e antivirali. Tali strumenti consentiranno agli studenti di comprendere le connessioni causali tra struttura chimica ed attività farmacologica.

Capacità di applicare conoscenza e comprensione

Il percorso formativo è orientato a trasmettere le capacità e gli strumenti metodologici e operativi necessari ad applicare concretamente le conoscenze per la progettazione razionale dei farmaci e di favorire l'utilizzo degli strumenti metodologici acquisiti per la predizione delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci.

PROGRAMMA-SYLLABUS

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. 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 $\Delta G_{binding}$ 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) Fluorochinoloni: 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. Cefotazidima e Avibactam. Cefixima IV: Cefepima. Cepirome. V: Cefopriprolo. Cefotobipprolo. medocaril. Ceftarolina Fosamil. Cefotolozano/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 allilaminici: 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, etionamide; derivati della tiourea: tioacetazone; derivati della etilendiammina: etambutolo; derivati ossazolidinonici: eperezolid, linezolid; derivati chinolonici: ciprofloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina. Antibiotici tuberculostatici: 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.

MATERIALE DIDATTICO

Materiale fornito dal docente; Lemke, Foye's - Principi di Chimica farmaceutica - Edises; Giovanni Greco, Farmaci Antibatterici – Loghia; Giovanni Greco, Farmacocinetica e Farmacodinamica su Basi Chimico-Fisiche – Loghia;

MODALITÀ DI SVOLGIMENTO DELL'INSEGNAMENTO

Il docente utilizzerà lezioni frontali.

VERIFICA DI APPRENDIMENTO E CRITERI DI VALUTAZIONE

a) Modalità di esame:

L'esame si articola in prova	
scritta e orale	
solo scritta	
solo orale	X
discussione di elaborato progettuale	
altro	

In caso di prova scritta i quesiti sono	A risposta multipla	
	A risposta libera	
	Esercizi numerici	

b) Modalità di valutazione:

Padronanza dello studente sulle tematiche oggetto d'esame.