UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO	Scienze e Tecnologie Biologiche, Chimiche e Farmaceutiche
ANNO ACCADEMICO OFFERTA	2017/2018
ANNO ACCADEMICO EROGAZIONE	2020/2021
CORSO DILAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
INSEGNAMENTO	CHIMICA FARMACEUTICA AVANZATA E PROGETTAZIONE DEI FARMACI C.I.
CODICE INSEGNAMENTO	13186
MODULI	Si
NUMERO DI MODULI	2
SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI	CHIM/08
DOCENTE RESPONSABILE	TUTONE MARCO Professore Associato Univ. di PALERMO
ALTRI DOCENTI	TUTONE MARCO Professore Associato Univ. di PALERMO
CFU	12
PROPEDEUTICITA'	01870 - CHIM.FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA II
MUTUAZIONI	
ANNO DI CORSO	4
PERIODO DELLE LEZIONI	2° semestre
MODALITA' DI FREQUENZA	Facoltativa
TIPO DI VALUTAZIONE	Voto in trentesimi
ORARIO DI RICEVIMENTO DEGLI STUDENTI	**TUTONE MARCO** Martedì 11:00 13:00 Mercoledì 11:00 13:00

DOCENTE: Prof. MARCO TUTONE

PREREQUISITI	Conoscenze di chimica organica e biochimica Conoscenze di base sulla geometria delle molecole e delle proteine
RISULTATI DI APPRENDIMENTO ATTESI	Conoscenza e capacita' di comprensione Acquisizione degli strumenti avanzati per lo sviluppo di studi volti a chiarire i meccanismi molecolari dell'azione dei farmaci. Capacita' di utilizzare il linguaggio specifico proprio di questa disciplina specialistica. Capacita' di applicare conoscenza e comprensione Capacita' di riconoscere, ed applicare autonomamente, le metodologie necessarie per lo studio anche quantitativo delle interazioni farmaco-recettore. Autonomia di giudizio
VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO	La valutazione per ogni modulo verra' effettuata tramite una prova orale o scritta. La valutazione finale avverra' attraverso una prova orale che terra' conto della media delle valutazioni per ciascun modulo. L'esaminando dovra' rispondere a minimo tre/quattro domande su tutte le parti oggetto del programma, con riferimento ai testi consigliati. L'esame mira a valutare se lo studente abbia acquisito: - conoscenza e comprensione degli argomenti; - capacita' di integrazione tra i contenuti oggetto del corso. La soglia della sufficienza sara' raggiunta se lo studente avra' dimostrato conoscenza e comprensione degli argomenti almeno nelle linee generali con capacita' espositive e argomentative tali da consentire la trasmissione delle sue conoscenze alla commissione esaminatrice. Al di sotto di tale soglia, l'esame risultera' insufficiente. Quanto piu, invece, l'esaminando con le sue capacita argomentative ed espositive riuscira' a interagire con l'esaminatore, e quanto piu' le sue conoscenze e capacita' applicative andranno nel dettaglio della disciplina, tanto piu' la valutazione sara' positiva. La valutazione avviene in trentesimi.
ORGANIZZAZIONE DELLA DIDATTICA	Lezioni frontali e/o seminariali, Esercitazioni

MODULO
PROGETTAZIONE DEI FARMACI

Prof. MARCO TUTONE

TESTI CONSIGLIATI

"In silico Drug Discovery and Design: Theory, methods, challenges and applications." Edited by Claudio Cavasotto.
"Computational drug discovery and design" Riccardo Baron Editor, Springer, Humana Press.
"Chemoinformatica" Mabilia et al, Springer BioMed.
C.G.Wermuth: “Le applicazioni della Chimica Farmaceutica” EdiSES, 2000.
A.Gasco, C.Silipo, A.Vittoria: “Le basi chimico-fisiche della progettazione dei farmaci” SES, 1990.
H. Kubinyi in Methods and Principles in Medicinal Chemistry, “QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches” VCH, 1993.
AA.VV.: “Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery” 6th Edition, Volume 1, Wiley 2003.
AA.VV.: “Comprehensive Medicinal Chemistry II” Volume 4, Elsevier 2007.
“Molecular ConceptorTM” Drug Design Courseware, Version 2.11, Synergix Ltd, 2009 (www.molecular-conceptor.com).
Bultinck, De Winter, Langenaeker, Tollenaere “Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery”, Marcel Dekker Inc., New York Basel, 2004
Gasteiger, Engel “Chemoinformatics a textbook”, Wiley-VCH
Todeschini “Introduzione alla chemiometria”, Edises
Articoli recenti di letteratura chimica reperibili sul web.

TIPO DI ATTIVITA'	B
AMBITO	50323-Discipline Chimiche, Farmaceutiche e Tecnologiche
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLO STUDIO PERSONALE	102
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLE ATTIVITA' DIDATTICHE ASSISTITE	48

OBIETTIVI FORMATIVI DEL MODULO

L’obiettivo formativo previsto e' quello di fare acquisire allo studente le competenze necessarie per comprendere le problematiche lo sviluppo e la progettazione di classi di farmaci, utilizzando le relazioni quantitative struttura-attivita, applicando anche metodiche matematiche, statistiche e computerizzate al campo farmaceutico.

PROGRAMMA

ORE	Lezioni
4	Obiettivi della disciplina e sua organizzazione. Hardwares e softwares necessari alla progettazione dei farmaci
8	Rappresentazione delle strutture 2D e 3D delle molecole e delle proprieta' ad esse associate [superfici, volumi, MEP, densita' elettronica, coefficiente di ripartizione (logP), area accessibile al solvente, connettivita' molecolare, etc.]. Meccanica molecolare, esplorazione dello spazio conformazionale e ricerca dei minimi di energia conformazionale. Similarita' e diversita, descrittori mono, bi e tridimensionali.
12	Ligand-based drug design, approccio farmacoforico, analisi del problema (raccolta dati, costruzione del farmacoforo). Modelli QSAR e 3D-QSAR, validazione dei modelli, applicazioni di modelli QSAR o 3D-QSAR predittivi al Database Mining.
10	Structrure-based drug design. Homology modelling, threading, ab initio modelling delle proteine, validazione dei modelli di omologia, Ramachandran plot e Q-mean plot. Docking, Induced-Fit Docking, MM-GBSA, FEP e Covalent Docking. Site Mapping
6	Dinamica Molecolare
2	Metodi semiempirici, quanto-meccanici, DFT (teoria del funzionale di densita), metodi ibridi QM/MM. Accuratezza e applicabilita' dei metodi quanto-chimici in chimica farmaceutica

ORE	Esercitazioni
6	Esempi di applicazione di modellazione tridimensionale di strutture dei recettori e dei farmaci per lo studio delle interazioni farmaco-recettore e lo sviluppo di nuovi farmaci.

MODULO
CHIMICA FARMACEUTICA AVANZATA

Prof. MARCO TUTONE

TESTI CONSIGLIATI

Manuale di Chimica Farmaceutica - Progettazione, meccanismo d'azione e metabolismo dei farmaci (a cura di A.M.Almerico, A.Di Stilo, R.Fruttero, A.Lauria, G.Murineddu, G.Pinna, F.Pinnen) 2015, Edizioni EDRA SpA. Edizione Italiana di:
R.B.Silverman, M.W.Holladay: “The organic chemistry of drug design and drug action.” Third Edition., 2014, Elsevier
C.G.Wermuth: “Le applicazioni della Chimica Farmaceutica” 2000, EdiSES.
T.L.Lemke, D.A.Williams: “Foye’s Principi di Chimica Farmaceutica.” IV Edizione
Italiana 2005, Piccin Nuova Libraria S.p.A., Padova.
TESTI DI CONSULTAZIONE:
AA.VV.: “Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery” 6th Edition, Wiley 2003.
AA.VV.: “Comprehensive Medicinal Chemistry II” Elsevier 2007.

TIPO DI ATTIVITA'	B
AMBITO	50323-Discipline Chimiche, Farmaceutiche e Tecnologiche
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLO STUDIO PERSONALE	102
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLE ATTIVITA' DIDATTICHE ASSISTITE	48

OBIETTIVI FORMATIVI DEL MODULO

L’obiettivo formativo previsto e' quello di fare acquisire allo studente le competenze necessarie per comprendere le problematiche inerenti lo studio delle interazioni farmaco-recettore e delle di classi di farmaci propedeutiche per l’individuazione di nuovi target e lo sviluppo di nuovi farmaci.

PROGRAMMA

ORE	Lezioni
6	Illustrazione degli obbiettivi formativi della disciplina: organizzazione e modalita' d’esame. Definizione di Chimica Farmaceutica. Generazione di nuovi farmaci: Fase di scoperta, fase di ottimizzazione, fase di sviluppo. Definizioni: xenobiotico, farmaco, principio attivo, medicamento. Denominazioni dei farmaci, codici: CAS, EINECS. Classificazione dei farmaci. Azione molecolare dei farmaci. Caratteristiche della Biofase dal punto di vista molecolare. Fase acquosa. Fase lipidica. Lipidi di membrana: fosfolipidi, glicolipidi, colesterolo.
10	Valutazione del recettore target. Visualizzazione delle proteine di membrana in 3D: legami peptidici, amminoacidi. Chimica del complesso farmaco-recettore: Risposta cellulare, risposta fisiologica. Recettori non catalitici. Canali ionici regolati da ligandi. Recettori accoppiati a proteine G. Valutazione 3D di recettori accoppiati a proteine G: effettori modulati da proteine G. Recettori di membrana con attivita' enzimatica intrinseca. Recettori intracellulari. Recettori catalitici: enzimi, DNA. Meccanismo di Azione Molecolare dei Farmaci. Chimica del legame farmaco-recettore: Legame chimico (covalente e non covalente). Energia libera associata ad una reazione biochimica. Studio e analisi di esempi di complessi farmaco-recettore propedeutici per una valutazione in silico di un lead compound.
11	Strategie per la ricerca di nuovi lead compounds: miglioramento di farmaci esistenti, screening sistematico, valutazioni di informazioni biologiche, approcci razionali e progettazione di farmaci con l’ausilio del computer. Prodotti di origine naturale visti come principi attivi e come fonte di nuovi lead compounds. Nuovi sviluppi in chimica farmaceutica: nutraceutica e alimenti funzionali.
15	Chimica combinatoriale e sintesi ad alta portata. Flow chemistry.Generazione di un lead compunds. Esplorazione primaria delle relazioni struttura-attivita. Isosteria. Bioisosteria. Variazioni molecolari in serie omologhe. Viniloghi e benzologhi. Variazioni molecolari basate su sostituzioni isosteriche. Trasformazioni di anello. Aspetti qualitativi e quantitativi delle relazioni struttura-attivita: effetti di sostituenti specifici, aspetti stereochimici, chiral switching. Esempi di applicazioni di strategie per l’esplorazione primaria delle relazioni struttura-attivita.

ORE	Esercitazioni
6	esercitazioni