UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO	Scienze e Tecnologie Biologiche, Chimiche e Farmaceutiche
ANNO ACCADEMICO OFFERTA	2017/2018
ANNO ACCADEMICO EROGAZIONE	2019/2020
CORSO DILAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
INSEGNAMENTO	CHIM.FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I
TIPO DI ATTIVITA'	B
AMBITO	50323-Discipline Chimiche, Farmaceutiche e Tecnologiche
CODICE INSEGNAMENTO	01873
SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI	CHIM/08
DOCENTE RESPONSABILE	ALMERICO ANNA MARIA Professore Ordinario Univ. di PALERMO
ALTRI DOCENTI	
CFU	8
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLO STUDIO PERSONALE	140
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLA DIDATTICA ASSISTITA	60
PROPEDEUTICITA'	01933 - CHIMICA ORGANICA
MUTUAZIONI	
ANNO DI CORSO	3
PERIODO DELLE LEZIONI	1° semestre
MODALITA' DI FREQUENZA	Facoltativa
TIPO DI VALUTAZIONE	Voto in trentesimi
ORARIO DI RICEVIMENTO DEGLI STUDENTI	**ALMERICO ANNA MARIA** Lunedì 17:00 18:00

DOCENTE: Prof.ssa ANNA MARIA ALMERICO

PREREQUISITI	Conoscenza delle strutture e reattività chimica di molecole organiche, anche complesse, con particolare attenzione agli eterocicli. Conoscenza della struttura e funzione delle principali macromolecole di interesse biologico (enzimi, proteine, DNA etc)
RISULTATI DI APPRENDIMENTO ATTESI	Conoscenza e capacita' di comprensione - Conoscenza degli elementi utili per la comprensione delle varie fasi che portano i principi attivi a manifestare l'attivita' farmaceutica e capacita' di interpretazione dei probabili meccanismi molecolari. Capacita' di applicare conoscenza e comprensione - Capacita' di collegare gli argomenti trattati nel programma tra di loro e di rappresentare per iscritto a) le strutture di sostanze di interesse biologico, di farmaci e profarmaci; b) le reazioni in cui sono coinvolte; c) i meccanismi con cui agiscono sul sito recettoriale per manifestare la loro attivita. Autonomia di giudizio - Essere in grado di valutare i requisiti strutturali delle molecole attive per l'interpretazione dei probabili meccanismi di azione. Abilita' comunicative - Capacita' di esporre i risultati degli studi tendenti a chiarire le problematiche inerenti le interazioni farmaco-recettore responsabili dell'attivita' farmaceutica. Capacita' d'apprendimento - Utilizzando le conoscenze sui farmaci e profarmaci che agiscono su organismi invasori patogeni estranei all'organismo da curare e sulle cellule tumorali maturate nel corso, acquisire la capacita' di aggiornamento mediante la consultazione di pubblicazioni scientifiche specifiche del settore farmaceutico, utile per il proficuo svolgimento dell'attivita' professionale o per la partecipazione a corsi formativi successivi alla laurea.
VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO	Colloquio (PROVA ORALE) in cui si valuta la capacita' di rappresentare per iscritto le strutture chimiche, le reazioni e i meccanismi coinvolti nelle interazioni farmaco-recettore. L'esaminando dovra' rispondere a minimo tre/quattro domande poste oralmente su tutte le parti oggetto del programma, con riferimento ai testi consigliati. Il colloquio 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
OBIETTIVI FORMATIVI	L'obiettivo formativo previsto e' quello di fare acquisire allo studente le competenze necessarie per comprendere le problematiche inerenti le fasi che attraversa un farmaco o profarmaco dal momento della sua somministrazione a quella dell'interazione con il recettore e della eliminazione, sia come tale sia come prodotto di biotrasformazione. Particolare rilievo viene riservato ai meccanismi di azione ed alla comprensione delle relazioni struttura-attivita'.
ORGANIZZAZIONE DELLA DIDATTICA	Lezioni frontali
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 Graham L. Patrick: "Introduzione alla Chimica Farmaceutica." 2004, EdiSES Srl, Napoli. 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. "Molecular ConceptorTM" Drug Design Courseware, Version 2.11, Synergix Ltd, 2009.

PROGRAMMA

ORE	Lezioni
2	FARMACI - Definizione di farmaco e medicamento. Denominazione dei Farmaci. Lettura generica di una scheda di sostanza farmaceutica. Forme farmaceutiche e vie di somministrazione. Fasi dell'azione di un farmaco: Fase Farmaceutica, Fase Farmacocinetica, Fase Farmacodinamica-Chemioterapica.

PROGRAMMA

ORE	Lezioni
12	FASE FARMACOCINETICA - Meccanismi principali di assorbimento: Ionizzazione e Assorbimento: Equazione di Henderson-Hasselbach e sue applicazioni. Forme Farmaceutiche ed Assorbimento. Distribuzione; Escrezione e Metabolismo. Reazioni metaboliche: Trasformazioni metaboliche della Fase I (funzionalizzazione); Trasformazioni metaboliche della Fase II (coniugazione).
10	FASE FARMACODINAMICA - Effetto farmacodinamico e chemioterapico. Tipi di Recettori: non-catalitici, catalitici (enzimi), DNA. Complesso Farmaco-Recettore e attivita' biologica. Interazioni specifiche e non specifiche. Correlazione tra la costante di equilibrio di associazione del complesso F•R e la variazione di energia libera. Tipi di legami coinvolti nella formazione del complesso F•R: Legame covalente (Arsenicali); Interazioni elettrostatiche: legame ionico, legame ione-dipolo, legame dipolo-dipolo; Legame idrogeno; Legame per trasferimento di carica: Accettori e Donatori di elettroni π; meccanismo di formazione del Complesso a Trasferimento di Carica (CTC) basato sulla teoria della risonanza (Toluene-Trinitrobenzene) e sulla teoria degli orbitali molecolari HOMO e LUMO; Legame idrofobico; Forze di van der Waals o di dispersione di London. Teoria recettoriale. Affinita, Efficacia intrinseca, Attivita' intrinseca (Emax), Agonisti, Antagonisti, Agonisti parziali. Concetti generali sulle teorie recettoriali: Teoria dell'occupazione di Gaddum e Clark modificata da Ariens e Stephenson (Affinita' e attivita' intrinseca). Recettori di riserva. Teoria della velocita' ("colpisci e attiva") di Paton. Teoria dell'adattamento indotto di Koshland. Teoria della perturbazione macromolecolare di Bellau. Teoria dell'occupazione-attivazione o del recettore a due stati di Ariens e Rodriguez De Miranda. Curve Dose-Risposta. Equazioni matematiche delle curve dose-risposta. Direct Plot, Titration Plot, Double Reciprocal Plot, Hill Plot.
12	ENZIMI (RECETTORI CATALITICI): Complessi Enzima-Substrato. Catalisi ed Enzimi. Stati di transizione. Meccanismi di catalisi enzimatica: 1) Catalisi per destabilizzazione o deformazione; 2) Catalisi covalente-catalisi nucleofila: analogia enzimatica dell'assistenza anchimerica; 3) Catalisi enzimatica simultanea acido-base. INIBITORI ENZIMATICI REVERSIBILI E IRREVERSIBILI - Schemi cinetici di un inibitore enzimatico competitivo, di un agente “affinity labeling”, di un inattivatore “mechanism-based enzyme”. INIBITORI ENZIMATICI REVERSIBILI (Inibitori enzimatici competitivi) - Inibitori della Diidropteroatosintetasi: Derivati Sulfonamidici e meccanismo di azione dei Sulfamidici. Tossicita' selettiva. Farmacoresistenza. Farmacosinergismo. Studi degli effetti secondari dei sulfamidici. INIBIZIONE E INATTIVAZIONE ENZIMATICA: Inibitori, Inattivatori e Riattivatori. INIBITORI ENZIMATICI IRREVERSIBILI: 1) Inibitori della Peptidoglicanotranspeptidasi: Antibiotici β-lattamici e meccanismo di azione degli antibiotici β-lattamici; Farmacoresistenza; Metabolismo dei β-lattamici; 2) Inattivatori delle β-lattamasi (Inibizione enzimatica "per suicidio"): meccanismo di azione ed effetti sinergici. Catalisi coenzimatica a) Piridossal 5'-Fosfato (PLP). Meccanismo della prima tappa di tutte le reazioni enzimatiche di aminoacidi PLP-dipendenti. b) Tetraidrofolato e Nucleotidi Piridinici: Meccanismo della riduzione enzimatica dell'acido folico nucleotidi piridinici-dipendente (NADH, NADPH). 3) Inibitori della Timidilatosintetasi (TS). 4) Inibitori della Dididrofolatoriduttasi (DHFR).
10	DNA - Struttura e proprieta'; Tautomeria delle basi puriniche e pirimidiniche; Classi di farmaci che interagiscono con il DNA: a) ALCHILANTI: Agenti antitumorali: Mostarde azotate alifatiche e aromatiche; Meccanismo di alchilazione delle mostarde azotate: Errore di codice, Depurinazione, Legami crociati. b) INTERCALANTI: 1) Agenti antimalarici: Chinina, Derivati 4-amino- e 8-amino-chinolinici, 9-R-acridinici; Meccanismo dell'intercalazione e complesso dei vari antimalarici con il DNA; 2) Agenti antitumorali: Antibiotici antraciclinici. c) FARMACI CHE PROVOCANO LA SCISSIONE DEI FILAMENTI DEL DNA: Antibiotici antitumorali antraciclinici.
10	PROFARMACI - Gruppi aptofori e farmacofori; Drug Latentiation; Profarmaci legati a carrier: Profarmaco "Bipartate", "Tripartate" (Doppio profarmaco-Estere Doppio; Profarmaco reciproco Tripartate) Profarmaci bioprecursori: 1) Attivazione ossidativa: a) N-dealchilazione: Meccanismo della metilazione del DNA; b) Deaminazione ossidativa: Meccanismo di alchilazione del DNA; Vie di detossificazione; Tossicita' selettiva. c) N-ossidazione: Meccanismo della metilazione del DNA e della formazione di radicali metilici. 2) Attivazione riduttiva: a) Azoriduzione. b) Nitroriduzione. c) Bioriduzione alchilante: Meccanismo della mono-e bis-alchilazione bioriduttiva del DNA; Antibiotici antitumorali antraciclinici: meccanismo di alchilazione bioriduttiva; meccanismo di intercalazione; meccanismo di formazione di radicali idrossilici. 3) Attivazione a nucleotide: Meccanismo di azione. 4) Attivazione per fosforilazione: Agenti Antivirali.
4	INTRODUZIONE ALLO SVILUPPO DEI FARMACI - Composto guida (Lead Compound). Relazioni Struttura-Attivita' (SAR). Descrittori e cenni sulle Relazioni Quantitative Struttura-Attivita' (QSAR).