

FACOLTÀ	Farmacia
ANNO ACCADEMICO	2012/2013
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO	Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
INSEGNAMENTO	Chimica Farmaceutica e Tossicologica I
TIPO DI ATTIVITÀ	Caratterizzante
AMBITO DISCIPLINARE	Discipline chimico-farmaceutiche e tecnologiche
CODICE INSEGNAMENTO	01873
ARTICOLAZIONE IN MODULI	NO
NUMERO MODULI	
SETTORI SCIENTIFICO DISCIPLINARI	CHIM/08
DOCENTE RESPONSABILE	Gaetano Dattolo Professore Ordinario Università di Palermo
CFU	8
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLO STUDIO PERSONALE	140
NUMERO DI ORE RISERVATE ALLE ATTIVITÀ DIDATTICHE ASSISTITE	60
PROPEDEUTICITÀ	Chimica Organica
ANNO DI CORSO	III
SEDE DI SVOLGIMENTO DELLE LEZIONI	Facoltà di Farmacia
ORGANIZZAZIONE DELLA DIDATTICA	Lezioni frontali
MODALITÀ DI FREQUENZA	Facoltativa
METODI DI VALUTAZIONE	Colloquio con contemporanea capacità di rappresentare per iscritto le strutture chimiche, le reazioni e i meccanismi coinvolti
TIPO DI VALUTAZIONE	Voto in trentesimi
PERIODO DELLE LEZIONI	primo semestre
CALENDARIO DELLE ATTIVITÀ DIDATTICHE	mer e gio 11-13.30 aula A Consorzio
ORARIO DI RICEVIMENTO DEGLI STUDENTI	mar 12-13

RISULTATI DI APPRENDIMENTO ATTESI

Conoscenza e capacità di comprensione

Conoscenza degli elementi utili per la comprensione delle varie fasi che portano i principi attivi a manifestare l'attività farmaceutica e capacità di interpretazione dei probabili meccanismi molecolari.

Capacità di applicare conoscenza e comprensione

Capacità 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 attività.

Autonomia di giudizio

Essere in grado di valutare i requisiti strutturali delle molecole attive per l'interpretazione dei probabili meccanismi di azione.

Abilità comunicative

Capacità di esporre i risultati degli studi tendenti a chiarire le problematiche inerenti le interazioni farmaco-recettore responsabili alla fine dell'attività farmaceutica.

Capacità 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 capacità di aggiornamento mediante la consultazione di pubblicazioni scientifiche specifiche del settore farmaceutico, utile per il proficuo svolgimento dell'attività professionale o per la partecipazione a corsi formativi successivi alla laurea.

OBIETTIVI FORMATIVI DEL CORSO

L'obiettivo formativo previsto è 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.

CORSO	CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I
ORE FRONTALI	LEZIONI FRONTALI
4	<u>FARMACI</u> 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.
12	<u>FASE FARMACOCINETICA</u> Meccanismi principali di assorbimento: Trasporto passivo, convettivo, attivo, facilitato, per coppia ionica, endocitosi. Ionizzazione e Assorbimento: Equazione di Henderson-Hasselbach e sue applicazioni. Forme Farmaceutiche e Assorbimento. Distribuzione: Volume di distribuzione apparente. Cinetiche di I ordine. Emivita. Clearance. Escrezione: renale, biliare. Metabolismo. Reazioni metaboliche (biotrasformazioni enzimatiche). Coenzimi o Cofattori. Ruolo del Citocromo P-450 (ossigenasi a funzione mista-FMO) nel metabolismo ossidativo. EME (Protoporfirina IX). Flavine: Flavina-Adenina-Dinucleotide (FAD), Flavina-MonoNucleotide (FMN). Riduzione di Flavine ad un-elettrone e a due-elettroni. Meccanismo di formazione delle specie oxo-ferro ad alta energia nelle ossigenasi eme-dipendenti. Flavoenzimi: Monoossigenasi, Deidrogenasi, Ossidasi. Trasformazioni metaboliche della Fase I (funzionalizzazione): a) Reazioni di ossidazione: 1) C-ossidazione; 2) N-ossidazione; 3) Ossidazione di aldeidi e chetoni; 4) Dealogenazione ossidativa. b) Reazioni di riduzione: 1) Riduzione di carbonili; 2) Nitroriduzione; 3) Azoriduzione; 4) Dealogenazione riduttiva; c) Reazioni di idrolisi: 1) Idrolisi di amidi; 2) Idrolisi di esteri. Trasformazioni metaboliche della Fase II (coniugazione): 1) Coniugazione con acido glucuronico; 2) Coniugazione con glutatione; 3) Coniugazione con aminoacidi; 4) Coniugazione con solfato; 5) Coniugazione con acetile; 6) Coniugazione con metile. Aspetti stereochimici del metabolismo dei farmaci: Prochiralità, Stereospecificità, Stereoselettività, Eutomero, Distomero, Rapporto Eudismico. Metabolismo di enantiomeri (Verapamil -antiaritmico, Ibuprofen -analgesico).
10	<u>FASE FARMACODINAMICA</u> Effetto farmacodinamico e chemioterapico. Tipi di Recettori: non-catalitici, catalitici (enzimi), DNA. Complesso Farmaco-Recettore e attività 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. Affinità, Efficacia intrinseca, Attività intrinseca (E_{max}), Agonisti, Antagonisti, Agonisti parziali. Curve Dose- Risposta: Curve graduali e quantali. Effetto massimo, ED_{50} , DL_{50} , $ED50$, Indice terapeutico, Fattore di

	<p>sicurezza, Potenza. Equazioni matematiche delle curve dose-risposta. Direct Plot, Titration Plot, Double Reciprocal Plot. Curve LDR e reciproche del neurotrasmettitore Acetilcolina (ACh), di un suo antagonista, di ACh e un antagonista competitivo, di ACh e un antagonista non competitivo, di un agonista parziale. Concetti generali sulle teorie recettoriali: Teoria dell'occupazione di Gaddum e Clark modificata da Ariens e Stephenson (Affinità e attività intrinseca). Recettori di riserva. Teoria della velocità ("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.</p>
12	<p><u>ENZIMI (RECETTORI CATALITICI)</u> 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 (Mostarde solfuree e azotate); 3) Catalisi enzimatica simultanea acido-base. Sistema a spostamento di carica per l'attivazione del sito attivo di un residuo serinico. Triade catalitica. <u>INIBITORI ENZIMATICI REVERSIBILI E IRREVERSIBILI:</u> Schemi cinetici di un inibitore enzimatico competitivo, di un agente "affinity labeling", di un inattivatore "mechanism-based enzyme". <u>INIBITORI ENZIMATICI REVERSIBILI</u> (Inibitori enzimatici competitivi). <u>Inibitori della Diidropteroatosintetasi:</u> Derivati Sulfamidici (Sulfa Drugs); Biosintesi dell'acido diidrofolicco batterico; Meccanismo di azione dei Sulfamidici. Tossicità selettiva. Farmacoresistenza. Farmacosinergismo: Bactrim o Co-trimossazolo. Metabolismo ed eliminazione dei Sulfamidici. Sulfamidici a breve durata, semiritardo, ritardo. Relazioni struttura-attività (SAR). Studi degli effetti secondari dei sulfamidici: Ipoglicemizzanti (Tolbutamide), Diuretici benzotiazidici (Idroclorotiazide) e 3-sulfamoi-benzoici (Furosemide) <u>INIBIZIONE E INATTIVAZIONE ENZIMATICA:</u> Inibitori (Fisostigmina, Neostigmina) Inattivatori (Insetticida organo-fosforico Diisopropilfluorofosfato) e Riattivatori (Pralidossima cloruro) dell'Acetilcolinesterasi. <u>INIBITORI ENZIMATICI IRREVERSIBILI:</u> 1) <u>Inibitori della Peptidoglicanotranspeptidasi:</u> Antibiotici β-lattamici (Penicilline, Cefalosporine e Cefamicine); Formazione dei legami crociati del Peptidoglicano; Meccanismo di azione degli antibiotici β-lattamici; Farmacoresistenza; Metabolismo dei β-lattamici; Legami coinvolti nella degradazione acida e basica delle penicilline. 2) <u>Inattivatori delle β-lattamasi</u> (Inibizione enzimatica "per suicidio"): Acido Clavulanico, Sulbactam (acido penicillanico sulfone); Meccanismo di azione; Effetti sinergici. <u>Catalisi coenzimatica</u> a) Piridossal 5'-Fosfato (PLP). Meccanismo della prima tappa di tutte le reazioni enzimatiche di aminoacidi PLP-dipendenti: da IMINA PLP-LISINA a IMINA PLP-SUBSTRATO. Ipotesi di Dunathan per l'attivazione del legame C_{α}-N. Enzimi PLP-dipendenti: Racemasi, Decarbossilasi, Aminotransferasi (Transaminasi). b) Tetraidrofolato e Nucleotidi Piridinici: Meccanismo della riduzione enzimatica dell'acido folico nucleotidi piridinici-dipendente (NADH, NADPH). Meccanismo del trasferimento enzimatico PLP-dipendente della formaldeide dalla serina al tetraidrofolato. Meccanismo della riduzione enzimatica NADPH-dipendente dell'N^5, N^{10}-Metilen-THF [CH_2O] a N^5-Metil-THF [CH_3OH], della ossidazione enzimatica $NADP^+$-dipendente dell'N^5, N^{10}-Metilen-THF [CH_2O] a N^5, N^{10}-Metil-THF [$HCOOH$] e idrolisi a N^5-Formil-THF e N^{10}-Formil-THF. N^{10}-Formil-THF nella biosintesi delle purine. 3) <u>Inibitori della Timidilatosintetasi (TS):</u> Antimetaboliti antitumorali: 5-Fluorouracile, Floxuridina, 5-Fluoro-2'-deossiuridilato; Metabolismo del 5-Fluorouracile; Meccanismo proposto per la timidilatosintetasi; Meccanismo proposto per il 5-fluoro-2'-deossiuridilato (Inibizione enzimatica "per suicidio"). 4) <u>Inibitori della Dididrofolatoriduttasi (DHFR):</u> Derivati diaminopirimidinici antimalarici: Pirimetamina, Trimetoprim; Antitumorale Metotressato..</p>
10	<p><u>DNA</u> Struttura e proprietà; Tautomeria delle basi puriniche e pirimidiniche; Classi di farmaci</p>

	<p>che interagiscono con il DNA: a) ALCHILANTI: <u>Agenti antitumorali:</u> Mostarde azotate alifatiche (Mecloretamina) e aromatiche (Clorambucile); Sostituzioni nucleofile S_N1 e S_N2; Siti nucleofili del DNA; Meccanismo di alchilazione delle mostarde azotate; Conseguenze della reazione della Mecloretamina con l'N⁷ della Guanina: Errore di codice, Depurinazione, Legami crociati. Nitrosouree; Decomposizione della N-metil-N-nitrosourea (MNU); Meccanismi proposti per il legame crociato del DNA con le (2-cloroetil)nitrosouree (CNU).</p> <p>b) INTERCALANTI: 1) <u>Agenti antimalarici:</u> Chinina, Derivati 4-aminochinolinici (Clorochina), 8-aminochinolinici (Primachina), 9-acridinici (Chinacrina); Meccanismo dell'intercalazione; CTC tra Antimalarici chinolinici e acridinici con la coppia di basi del DNA Guanina-Citosina; Complesso dei vari antimalarici con il DNA; 2) <u>Agenti antitumorali:</u> Antibiotici antraciclinici: Doxorubicina, Daunorubicina. c) FARMACI CHE PROVOCANO LA SCISSIONE DEI FILAMENTI DEL DNA: Antibiotici antitumorali antraciclinici.</p>
10	<p><u>PROFARMACI</u></p> <p>Gruppi aptofori e farmacofori; Drug Latentiation; Profarmaci legati a carrier: Profarmaco "Bipartate", "Tripartate"; Doppio profarmaco-Estere Doppio; Idrolisi di Acilossimetilesteri dell'Ampicillina: Bacampicillina, Pivampicillina. Profarmaco reciproco Tripartate: Sultamacillina. Profarmaci bioprecursori: 1) <u>Attivazione ossidativa:</u> a) N-dealchilazione: Arlitriazeni: Dacarbazina (DTIC): Meccanismo della metilazione del DNA; b) Deaminazione ossidativa: Ciclofosfamida (CP): Meccanismo di alchilazione del DNA; Vie di detossificazione della CP; Tossicità selettiva. c) N-ossidazione: Procarbazina: Meccanismo della metilazione del DNA e della formazione di radicali metilici. 2) <u>Attivazione riduttiva:</u> a) Azoriduzione (Prontosil rubrum, Sulfasalazina). b) Nitroriduzione (Ronidazolo). c) Bioriduzione alchilante: Mitomicina C: Meccanismo della mono-e bis-alchilazione bioriduttiva del DNA; Antibiotici antitumorali antraciclinici: Doxorubicina, Daunorubicina: Meccanismo dell'alchilazione bioriduttiva a due-elettroni; Meccanismo dell'intercalazione nell'oligonucleotide; Meccanismo di formazione di radicali idrossilici dal semichinone antraciclinico e dal complesso antraciclina-Fe^{III}. Derivati chinonici come mono- e bis-alchilanti. 3) <u>Attivazione a nucleotide:</u> Agente antitumorale 6-Mercaptopurina: Meccanismo di azione. 4) <u>Attivazione per fosforilazione:</u> Agenti Antivirali: Aciclovir, Ganciclovir.</p>
2	<p><u>INTRODUZIONE ALLO SVILUPPO DEI FARMACI</u></p> <p>Composto guida (Lead Compound). Approcci "classici" e "razionali" per la scoperta di un Lead.</p>
TESTI CONSIGLIATI	<p>Richard B. Silverman: "The organic chemistry of drug design and drug action." Second Edition., 2004, ELSEVIER, Academic Press, USA.</p> <p>David A. Williams-Thomas L. Lemke: "Foye's Principi di Chimica Farmaceutica." IV Edizione Italiana 2005, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova.</p> <p>Graham L. Patrick: "Introduzione alla Chimica Farmaceutica" 2004, EdiSES Srl, Napoli.</p> <p>Carlo G. Alberti, Luigi Villa: "Chimica Farmaceutica voll. I e II." 1984, OEMF, Milano.</p> <p>Andrejus Korolkovas: "Essential of Medicinal Chemistry." 1988, John Wiley & Sons, Inc., USA.</p>