

CHIMICA FARMACEUTICA I (FV000022)

1. lingua insegnamento/language

Italiano.

2. contenuti/course contents

Coordinatore/Coordinator: Prof. ETTORE NOVELLINO

Anno di corso/Year Course: 3

Semestre/Semester: 2

CFU/UFC: 10

Moduli e docenti incaricati /Modules and lecturers:

- CHIMICA FARMACEUTICA I (FV000022) - 10 cfu - ssd CHIM/08

Prof. Ettore Novellino, Domiziana Masci

3. testi di riferimento/BIBLIOGRAPHY

I testi/manuali non sono obbligatori, è facoltà dello studente scegliere un testo/manuale di riferimento tra quelli consigliati.

Slides fornite dal docente

Chimica Farmaceutica di Gasco - Gualtieri – Melchiorre

Lemke, Foye's - Principi di Chimica farmaceutica

Graham Patrick - Chimica Farmaceutica

Wilson e Gisvold - Chimica Farmaceutica

4. obiettivi formativi/LEARNING OBJECTIVES

Conoscenza e capacità di comprensione - Knowledge and understanding (Dublino 1)

L'obiettivo formativo dell'insegnamento risiede nell'acquisizione delle nozioni inerenti la struttura, le relazioni struttura-attività, la sintesi, il meccanismo di azione, e l'utilizzo terapeutico dei chemioterapici.

Conoscenza e capacità di comprensione applicate – Applying knowledge and understanding (Dublino 2)

Il corso renderà lo studente capace di applicare le conoscenze acquisite nella progettazione, nella sintesi, nello sviluppo di nuovi farmaci chemioterapici, e di integrarle con le competenze acquisite in altri corsi affini (biochimica, fisiologia, biologia molecolare, farmacologia ecc).

Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3)

Capacità di interpretare criticamente ed approfondire problematiche relative allo sviluppo e all'utilizzazione dei chemioterapici nella società.

Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4)

Capacità di sostenere, con linguaggio scientifico appropriato e con rigore logico, una discussione sugli utilizzi terapeutici e sulle problematiche relative allo sviluppo e all'utilizzazione dei chemioterapici.

Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5)

Capacità di apprendere e approfondire, anche in modo autonomo e critico, tematiche riguardanti i farmaci chemioterapici utilizzando la letteratura scientifica.

5. prerequisiti/prerequisites

Conoscenze di base di Chimica generale e Chimica organica, Fisica, Biologia e Fisiologia.

6. metodi didattici/TEACHING METHODS

Conoscenza e capacità di comprensione - Knowledge and understanding (Dublino 1)

Lezioni saranno in presenza o nel caso perdurasse l'emergenza COVID, saranno in modalità blended. Verrà fatto uso di presentazioni power point; il materiale didattico sarà a completa disposizione degli studenti, si da poter studiare quanto illustrato e discusso dal docente

Conoscenza e capacità di comprensione applicate – Applying knowledge and understanding (Dublino 2)

La metodologia didattica utilizzata consentirà allo studente di applicare le conoscenze acquisite nell'ambito della progettazione, sintesi, sviluppo e conoscenza degli utilizzi terapeutici.

Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3)

Il docente, durante il corso stimolerà lo studente ad avere senso critico e a formulare giudizi;

Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4)

Particolare attenzione verrà data nel far acquisire allo studente un linguaggio scientifico rigoroso ed appropriato.

Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5)

Alla fine del corso, in base alla metodologia didattica scelta, lo studente saprà integrare gli argomenti trattati con le conoscenze acquisite in altri insegnamenti affini del corso di studio, si da avere una preparazione d'insieme che gli consenta di continuare a studiare sia in modo autonomo che non.

7. altre informazioni/OTHER INFORMATION

N/A

8. modalità di verifica dell'apprendimento/METHODS FOR VERIFYING LEARNING AND FOR EVALUATION

È previsto un esame scritto ed uno orale.

Conoscenza e capacità di comprensione - Knowledge and understanding (Dublino 1)

La verifica dei risultati dell'apprendimento avverrà in occasione dell'esame scritto ed orale. In particolare è atteso che lo studente: i) abbia acquisito i concetti generali e specifici della chemioterapia e delle classi di farmaci chemioterapici; ii) sappia usare un linguaggio scientifico appropriato e rigoroso; iii) sappia integrare gli argomenti trattati in parti diverse del programma iv) sappia integrare le conoscenze acquisite nei vari insegnamenti del corso di studio.

Conoscenza e capacità di comprensione applicate – Applying knowledge and understanding (Dublino 2)

Durante l'esame verrà verificata la capacità di interpretare dati sperimentali connessi con le tematiche trattate, e verrà analizzata la capacità di integrare le conoscenze multidisciplinari possedute gestendone la complessità. Il lavoro di tesi di tipo sperimentale, nonché la redazione del lavoro sperimentale saranno strumenti per validare le capacità dello studente.

Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3)

Il docente, durante il corso stimolerà lo studente ad avere senso critico e a formulare giudizi; tale capacità sarà esaminata in sede di esame. Lo studente dovrà essere in grado di proporre riflessioni autonome sia su problemi scientifici che sociali ed etici connessi all'utilizzo dei chemioterapici.

Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4)

Inoltre, verrà verificato che lo studente possieda un linguaggio scientifico rigoroso ed appropriato.

Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5)

Verrà valutata l'approccio scientifico acquisito dallo studente alla soluzione di problemi di chimica farmaceutica sia durante la prova scritta che durante la prova orale.

Il Punteggio sarà espresso in trentesimi.

Il punteggio massimo sarà ottenuto se lo studente soddisferà tutti i criteri di verifica succitati.

9. programma esteso/program

PARTE SPECIALE

Farmaci antinfettivi: definizioni e classificazioni. Tossicità selettiva ed indice terapeutico. Meccanismi di resistenza agli agenti antinfettivi. Disinfettanti ed antisettici. Introduzione ai batteri: aspetti morfologici, metodi di colorazione, la parete batterica: Gram-positivi e Gram-negativi, differenze strutturali tra Gram-positivi e Gram-negativi.

ANTIBATTERICI. Classificazione degli antibiotici in base al meccanismo d'azione.

Inibitori della parete batterica. Antibiotici beta-lattamici: meccanismo d'azione e resistenza batterica agli antibiotici beta-lattamici. **Penicilline.** di origine naturale: la penicillina G la penicillina V. Le Aminopenicilline, le Carbossi- e le ureido-penicilline ad ampio spettro. Penicilline beta-lattamasi-resistenti. Amidino-penicilline. **Cefalosporine** naturali. Cefalosporina C. Preparazione dell'acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA) per via chimica (s). Cefalosporine semisintetiche. Caratteristiche chimiche, spettro d'azione, resistenza alle lattamasi. Metodi di sintesi delle cefalosporine semisintetiche (s). Prima generazione: cefazolina, cefalexina; seconda generazione: cefurossima (s), cefossitina; terza generazione: cefotassima, ceftizossima, ceftriaxone, ceftazidima; quarta generazione: cefepima. quinta generazione: ceftarolina, ceftozolano, ceftobiprololo. **Carbapenemi:** Tianemicina, imipenem (imipinem-cilastatina) e **Monobattami:** Aztreonam. **Inibitori delle beta-lattamasi.** Acido clavulanico, sulbactam, tazobactam, avibactam e loro associazioni con penicilline e cefalosporine. **Fosfomicina:** meccanismo d'azione, spettro d'azione e resistenza batterica. **Antibiotici glicopeptidici:** la vancomicina e teicoplanina, meccanismo d'azione, spettro, meccanismo di resistenza batterica.

Inibitori della sintesi proteica. Principali differenze tra la struttura ed il funzionamento dei ribosomi nelle cellule procariotiche ed eucariotiche. **Inibitori della subunità 30S.** Tetracicline naturali: strutture, meccanismo e spettro d'azione di: clortetraciclina, ossitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina. Tetracicline semisintetiche: metaciclina, doxiciclina, minociclina, rolitetraciclina. **Inibitori della subunità ribosomiale 50S.** Amfenicoli: il Cloramfenicolo e il tiamfenicolo. I Macrolidi: struttura, meccanismo d'azione e spettro antibatterico. Eritromicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina. Spiramicina. Chetolidi: telitromicina. I Lincosamidi: struttura, meccanismo d'azione, spettro antibatterico e resistenza batterica alla lincomicina e clindamicina. Antibiotici aminoglicosidici: Streptomina, Amikacina. Gentamicina, Tobramicina. Neomicina. Paromomicina. Sisomicina e Netilmicina. Spectinomina. Ossazolidinoni: linezolid. **Inibitori della trascrizione.** Le Rifamicine: rifamicina B, rifampicina, rifabutina, rifaximina, rifapentina.

Antibatterici con diverso meccanismo d'azione. Sulfamidici. Sulfanilamide, sulfadiazina, sulfametossazolo, sulfasalazina. Meccanismo d'azione, relazioni struttura-attività, Trimetoprima. Associazioni di sulfamidici con trimetoprima. Applicazioni terapeutiche. 2,4-Diaminopirimidine. Chinoloni: Generazioni e loro caratteristiche. Norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina e levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, gatifloxacina, besifloxacina, finafloxacina. Meccanismo d'azione, relazioni struttura-attività, applicazioni terapeutiche. Metronidazolo. Nitrofurani: nitrofurantoina. Fosfomicina. Ossazolidinoni: linezolid e tedizolid.

ANTIVIRALI Generalità sui virus. Classificazione dei virus e ciclo vitale dei principali virus patogeni. Interferoni: alfa, beta, gamma e induttori di interferone (poli[I:C], tilorone). **Farmaci antinfluenzali:** amantadina e rimantadina; inibitori della neuraminidasi: zanamivir e oseltamivir. **Farmaci anti-Herpes:** idossuridina, trifluridina; vidarabina; aciclovir e suoi profarmaci, ganciclovir e valganciclovir, penciclovir e famciclovir, cidofovir, foscarnet. **Farmaci anti-HIV:** Struttura e ciclo replicativo del virus HIV. Inibitori della trascrittasi inversa: a) nucleosidici: zidovudina (AZT), lamivudina, emtricitabina, abacavir; b) nucleotidici: tenofovir alafenamide; c) non-nucleosidici: nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina, doravirina. Modelli butterfly-like e horseshoe. Inibitori della proteasi: saquinavir, lopinavir, amprenavir, fosamprenovir, atazanavir, tripanavir, darunavir. Inibitori della fusione: enfuvirtide. Antagonisti del co-recettore CCR5: maraviroc. Inibitori dell'integrasi: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir. Inibitori post-attachment: ibalizumab. **Farmaci per l'epatite C.** Inibitori della NS3/NS4a (grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir), NS5a (ledipasvir, daclatasvir, elbasvir, velpastavir, pibrentasvir), e della NS5b (sofosbuvir). Meccanismo d'azione del sofosbuvir.

ANTITUMORALI. Eziopatogenesi delle neoplasie ed approcci terapeutici alle malattie neoplastiche. Il ciclo replicativo cellulare: farmaci ciclo-specifici e non ciclo-specifici. Classificazione dei farmaci antitumorali in base al meccanismo d'azione: **Alchilanti:** le mostarde azotate: ciclofosfamide e i suoi analoghi. Metilidrazine: procarbazine e derivati;

Nitrosouree: carmustina, lomustina, semustina. I complessi del platino: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino. Antimetaboliti: metotressato, fluorouracile, flossuridina e capecitabina, citarabina, vidarabina, fludarabina, gemcitabina, mercaptopurina e tioguanina. **Antimitotici**. Alcaloidi della Vinca: vinblastina, vincristina, vinorelbina e derivati. Taxani: paclitaxel e docetaxel. **Inibitori delle topoisomerasi**: etoposide e teniposide, topotecan e irinotecan. **Antibiotici antineoplastici**: Antracicline: daunorubicina, doxorubicina e derivati. Actinomicine: dactinomicina. Bleomicina. Mitomicina C. Streptozocina e clorozotocina. Idrossiurea. **Ormoni e antiormoni**: basi razionali del loro impiego come antitumorali. Impiego di androgeni ed estrogeni: tamoxifene ed analoghi. Inibitori dell'aromatasi. **Inibitori delle Protein Chinasi (PK)**: tipologie di inibitori delle PK. Inibitori della BCR-ABL: imatinib, bosutinib. Inibitori di EGFR: erlotinib, lapatinib, osimertinib. Inibitori del VEGFR: sunitinib, sorafenib, apatinib, tivozanib. **Cancro ed Epigenetica**. Inibitori di HDAC: vorinostat, belinostat, panobinostat, etinostat. **Immunoterapia dei tumori**: Anticorpi e molecole organiche anti PD-1 e PDL-1. **Terapie Geniche CAR-T**.

ANTITUBERCOLARI. isoniazide, rifamicina SV, rifampicina, rifapentina, rifabutina, etambutolo, pirazinamide, streptomina, acido para-aminosalicilico, cicloserina, etionamide, linezolid.

ANTIFUNGINI. Generalità sulle micosi. Principali differenze tra la parete della cellula dei funghi e quella procariotica ed eucariotica. Antibiotico-terapia: antibiotici polienici (amfotericina, nistatina); echinocandine (caspofungin, anidulafungina, micafungin); griseofulvina. Antifungini imidazolici: clotrimazolo, bifonazolo, econazolo, miconazolo, isoconazolo, tioconazolo, fenticonazolo, sertaconazolo, chetoconazolo. Antifungini triazolici: itraconazolo, posaconazolo, fluconazolo, voriconazolo. Antifungini a struttura varia: flucitosina, terbinafina, ciclopiroxolamina. Sintesi miconazolo.

ANTIPARASSITARI. Antiprotozoari. Malaria. Alcaloidi della china: proprietà, stereochimica e meccanismo. Chinoline 4-sostituite (chinina, cloroquina, idrossicloroquina), 8-aminochinoline (primachina), proguanil (s), cicloguanil. Artemisine. Profilassi antimalarica. Amebiasi, giardiasi, tricomoniasi. Metronidazolo, nitazoxanide. Pentamidina isetonato, atovaquone. Tripanosomiasi e Leishmaniasi. Suramina sodica, eflornitina, benznidazolo. Antielmintici. Tiabendazolo, dietilcarbamazina, praziquantel, pirantel pamoato.

SPECIAL SECTION

Anti-infective drugs: definitions and classifications. Selective toxicity and therapeutic index. Mechanisms of resistance to anti-infective agents. Disinfectants and antiseptics. Introduction to bacteria: morphological aspects, staining methods, the bacterial wall: Gram-positive and Gram-negative, structural differences between Gram-positive and Gram-negative.

ANTIBACTERIALS. Classification of antibiotics based on the mechanism of action. **Inhibitors of the bacterial wall**. Beta-lactam antibiotics: mechanism of action and bacterial resistance to beta-lactam antibiotics. Penicillins. of natural origin: penicillin G, penicillin V. Aminopenicillins, carboxy- and ureido-penicillins with a broad spectrum. Beta-lactamase-resistant penicillins. Amidino-penicillins. Natural cephalosporins. Cephalosporin C. Preparation of 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) by chemical method (s). Semi-synthetic cephalosporins. Chemical characteristics, spectrum of action, resistance to lactamases. Methods of synthesis of semisynthetic cephalosporins (s). First generation: cefazolin, cephalexin; second generation: cefuroxime (s), cefoxitin; third generation: cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftazidime; fourth generation: cefepime. fifth generation: ceftaroline, ceftozolano, ceftobiprole. Carbapenems: Tianemycin, imipenem (imipinem-cilastatin) and Monobactams: Aztreonam. Beta-lactamase inhibitors. Clavulanic acid, sulbactam, tazobactam, avibactam and their associations with penicillins and cephalosporins. Phosphomycin: mechanism of action, spectrum of action and bacterial resistance. Glycopeptide antibiotics: vancomycin and teicoplanin, mechanism of action, spectrum, bacterial resistance mechanism.

Protein synthesis inhibitors. Main differences between the structure and functioning of

ribosomes in prokaryotic and eukaryotic cells. Inhibitors of the 30S subunit. Natural tetracyclines: structures, mechanism and spectrum of action of: chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline, demeclocycline. Semi-synthetic tetracyclines: metacycline, doxycycline, minocycline, rolitetracycline. Inhibitors of the 50S ribosomal subunit. Amphenicol: Chloramphenicol and thiamphenicol. Macrolides: structure, mechanism of action and antibacterial spectrum. Erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin, flurithromycin, dirithromycin. Spiramycin. Ketolides: telithromycin. Lincosamides: structure, mechanism of action, antibacterial spectrum and bacterial resistance to lincomycin and clindamycin. Aminoglycoside antibiotics: Streptomycin, Amikacin. Gentamicin, Tobramycin. Neomycin. Paromomycin. Sisomicin and Netilmicin. Spectinomycin. Oxazolidinones: linezolid. Inhibitors of transcription. Rifamycins: rifamycin B, rifampicin, rifabutin, rifaximin, rifapentine.

Antibacterials with different mechanisms of action. Sulfonamides. Sulfanilamide, sulfadiazine, sulfamethoxazole, sulfasalazine. Mechanism of action, structure-activity relationships, Trimethoprima. Combinations of sulfonamides with trimethoprima. Therapeutic applications. 2,4-Diaminopyrimidine. Quinolones: Generations and their characteristics. Norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin, besifloxacin, fleroxacin. Mechanism of action, structure-activity relationships, therapeutic applications. Metronidazole. Nitrofurans: nitrofurantoin. Phosphomycin. Oxazolidinones: linezolid and tedizolid.

ANTIVIRALS General information on viruses. Classification of viruses and life cycle of the main pathogenic viruses. Interferons: alpha, beta, gamma and interferon inducers (poly [I: C], tilorone). Influenza drugs: amantadine and rimantadine; neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. Anti-Herpes drugs: hydroxuridine, trifluridine; vidarabine; aciclovir and its prodrugs, ganciclovir and valganciclovir, penciclovir and famciclovir, cidofovir, foscarnet. Anti-HIV drugs: Structure and replication cycle of the HIV virus. Reverse transcriptase inhibitors: a) nucleosides: zidovudine (AZT), lamivudine, emtricitabine, abacavir; b) nucleotides: tenofovir alafenamide; c) non-nucleosides: nevirapine, efavirenz, etravirine, rilpivirine, doravirine. Butterfly-like and horseshoe models. Protease inhibitors: saquinavir, lopinavir, amprenavir, fosamprenovir, atazanavir, tripanavir, darunavir. Fusion inhibitors: enfuvirtide. CCR5 co-receptor antagonists: maraviroc. Integrase inhibitors: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir. Post-attachment inhibitors: ibalizumab. Medicines for hepatitis C. Inhibitors of NS3 / NS4a (grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir), NS5a (ledipasvir, daclatasvir, elbasvir, velpastavir, pibrentasvir), and NS5b (sofosbuvir). Mechanism of action of the ofosbuvir.

ANTI-CANCER. Aetiopathogenesis of neoplasms and therapeutic approaches to neoplastic diseases. The cell replication cycle: cycle-specific and non-cycle-specific drugs. Classification of anticancer drugs based on the mechanism of action: Alkylating agents: nitrogen mustards: cyclophosphamide and its analogues. Methylhydrazine: procarbazine and derivatives; Nitrosoureas: carmustine, lomustine, semustine. The platinum complexes: cisplatin, carboplatin, oxaliplatin. Antimetabolites: methotrexate, fluorouracil, floxuridine and capecitabine, cytarabine, vidarabine, fludarabine, gemcitabine, mercaptopurine and thioguanine. Antimitotics. Vinca alkaloids: vinblastine, vincristine, vinorelbine and derivatives. Taxans: paclitaxel and docetaxel. Topoisomerase inhibitors: etoposide and teniposide, topotecan and irinotecan. Antineoplastic antibiotics: Anthracyclines: daunorubicin, doxorubicin and derivatives. Actinomycin: dactinomycin. Bleomycin. Mitomycin C. Streptozocin and chlorozotocin. Hydroxyurea. Hormones and anti-hormones: rationale for their use as anticancer. Use of androgens and estrogens: tamoxifen and analogues. Aromatase inhibitors. Protein Kinase (PK) inhibitors: types of PK inhibitors. BCR-ABL inhibitors: imatinib, bosutinib. EGFR inhibitors: erlotinib, lapatinib, osimertinib. VEGFR inhibitors: sunitinib, sorafenib, apatinib, tivozanib. Cancer and Epigenetics. HDAC inhibitors: vorinostat, belinostat, panobinostat, etinostat. Tumor immunotherapy: Antibodies and organic molecules against PD-1 and PDL-1. CAR-T Gene Therapies.

ANTITUBERCULARS. isoniazid, rifamycin SV, rifampicin, rifapentine, rifabutin, ethambutol, pyrazinamide, streptomycin, para-aminosalicylic acid, cycloserine, ethionamide, linezolid.

ANTIFUNGALS. General information on mycosis. Main differences between the fungal cell wall and the prokaryotic and eukaryotic cell wall. Antibiotic therapy: polyene antibiotics

(amphotericin, nystatin); echinocandins (caspofungin, anidulafungin, micafungin); griseofulvin. Imidazole antifungals: clotrimazole, bifonazole, econazole, miconazole, isoconazole, tioconazole, fenticonazole, sertaconazole, ketoconazole. Triazole antifungals: itraconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole. Antifungals with various structures: flucytosine, terbinafine, cyclopyroxolamine. Miconazole synthesis

PESTICIDES. Antiprotozoars. Malaria. Alkaloids of cinchona: properties, stereochemistry and mechanism. 4-substituted quinolines (quinine, chloroquine, hydroxychloroquine), 8-aminoquinolines (primachine), proguanil (s), cycloguanil. Artemisine. Antimalarial prophylaxis. Amebiasis, giardiasis, trichomoniasis. Metronidazole, nitazoxanide. Pentamidine isethionate, atovaquone. Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Suramine sodium, eflornithine, benznidazole. Anthelmintics. Thiabendazole, diethylcarbamazine, praziquantel, pyrantel pamoate.