UNIVERSITÀ DI PISA

FONDAMENTI DI CHIMICA FARMACEUTICA

ADRIANO MARTINELLI

Anno accademico	2016/17
CdS	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
Codice	020CC
CFU	6

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
FONDAMENTI DI CHIMICA FARMACEUTICA	CHIM/08	LEZIONI	47	ADRIANO MARTINELLI TIZIANO TUCCINARDI

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze
Lo studente avrà acquisito conoscenze sugli aspetti generali della progettazione e sviluppo di un farmaco e le principali metodologie utilizzate in questo campo

Modalità di verifica delle conoscenze
Colloqui con gli studenti durante il ricevimento
Le esercitazioni, consistenti nello svolgimento di esercitazioni individuali di grafica molecolare al computer, prevedono la stesura di una relazione.

Capacità
Lo studente avrà le basi per seguire con profitto i successivi corsi di chimica farmaceutica nei quali viene sviluppata l'analisi sistematica delle varie categorie di farmaci.

Modalità di verifica delle capacità
Discussioni individuali e collettive con gli studenti

Comportamenti
Lo studente acquisirà la consapevolezza della complessità dei processi di scoperta e sviluppo di un farmaco

Modalità di verifica dei comportamenti
Discussioni individuali e collettive con gli studenti

Prerequisiti (conoscenze iniziali)
Conoscenze della struttura molecolare e delle forze che si esercitano tra le molecole. Conoiscenze sulla struttura e la reattività dei principali gruppi delle molecole organiche. conoscenze di termodinamica e cinetica chimica.

Indicazioni metodologiche
Lezioni frontali
Esercitazioni individuali al computer con software di grafica molecolare

Programma (contenuti dell'insegnamento)
Testo di riferimento: Patrick, Introduzione alla Chimica Farmaceutica
Introduzione (Cap.1)
Farmaco, definizione e nomenclatura
Indice terapeutico, Dose, Tossicità selettiva.
Bersagli dei farmaci, legami (non covalenti) farmaco-bersaglio
Farmacodinamica. Definizione

Interazioni farmaco-bersaglio.
Tipi di interazione farmaco-bersaglio: ioniche o elettrostatiche, legami ad idrogeno, interazioni di van der Waals, interazioni ione-dipolo e dipolo-dipolo, interazioni idrofobiche, entropia di desolvatazione
Farmacocinetica. Definizione
Classificazione dei farmaci
Effetto farmacologico, Struttura chimica, Meccanismo d'azione, Bersaglio molecolare
Nomenclatura dei farmaci, Codice, Nome del principio attivo, Nome proprietario, rINN

Proteine (Cap. 2)
Struttura primaria, sequenza amminoacidica
Struttura secondaria: eliche, foglietti, piegamenti
Struttura terziaria, forma tridimensionale
Struttura quaternaria, subunità
Interazioni intramolecolari, residui polari e apolari e struttura delle proteine
Traduzione, Modifiche traduzionali e post-traduzionali
Genomica e proteomica
Funzione delle proteine
Proteine di trasporto, Enzimi, Recettori

Enzimi (Cap. 3)
Enzimi come catalizzatori
Sito attivo, Residui chiave
Legami intermolecolari enzimi-substrato
Cofattori, Coenzimi, Ioni metallici
Siti allosterici
Isozimi, Polimorfismo genetico
Cinetica enzimatica, equazione di Michaelis-Menten

Recettori (Cap. 4)
Recettori di membrana, neurotrasmettitori, ormoni
Meccanismo di attivazione, adattamento indotto
Forza delle interazioni ligando recettore, gruppi di legame, regioni di legame
Recettori canale
Interazione col messaggero e apertura del canale ionico, Adattamento indotto
Recettori canale operati da ligandi
Recettori accoppiati con le proteine G
Attivazione del recettore, legame con la proteina G
Struttura a sette eliche transmembranali
Famiglia dei recettori rodopsino-simili
Selettività verso tipi e sottotipi di recettori
Recettori accoppiati a kinasi
Sito extracellulare per il messaggero. Sito attivo enzimatico intracellulare
Recettore del fattore di crescita epidermico (EGF), dimerizzazione ed auto fosforilazione
Recettore dell'insulina, autofosforilazione e attivazione
Recettore dell'ormone della crescita (GH), legame di kinasi e attivazione
Recettori intracellulari
Controllo della trascrizione, Ligandi idrofobici, Attivazione e legame col DNA

Recettori e trasduzione del segnale (Cap. 5)
Struttura delle proteine G, subunità alfa
Attivazione del recettore , frammentazione della subunità alfa,
Attivazione dell'adenilato ciclasi, formazione del cAMPe amplificazione del segnale
Recettori kinasici, fosforilazione delle tirosine

Acidi nucleici (Cap. 6)
DNA, struttura primaria, basi e desossiribosio
Struttura secondaria, la doppia elica
Struttura terziaria, topoisomerasi
Replicazione
Codice genetico
Genoma, medicina personalizzata
RNA, struttura, basi e ribosio
RNAm, RNAt, RNAr
Ingegneria genetica

Inibizione enzimatica (Cap. 7)
Inibitori reversibili e irreversibili
Substrati e cofattori
Inibitori allosterici

Analoghi dello stato di transizione
Substrati suicidi
Inibizione selettiva di isozimi
Cinetica enzimatica
Equazione di Michaelis-Menten
Grafici di Lineweaver-Burk
EC50, Ki, IC50

Agonisti e antagonisti (Cap. 8)
Agonisti e ligando naturale
Legame degli antagonisti e attivazione del recettore
Antagonisti a siti allosterici
Agonisti parziali
Desensibilizzazione e sensibilizzazione del recettore
Tolleranza e dipendenza
Selettività per tipi e sottotipi
Affinità, efficacia e potenza
Misura dell'affinità, grafici di Scatchard
Misura dell'efficacia
Analisi di Schild e tipo di antagonismo

Agenti che agisono sugli acidi nucleici (Cap. 9)
Agenti intercalanti
Veleni della topoisomerasi
Agenti alchilanti
Tagliatori e terminatori di catena
Terapia antisenso

Farmacodinamica (Cap. 11)
ADME
Assunzione per via orale
Regole di Lipinski
Assorbimento di farmaci polari
Distribuzione: proteine plasmatiche, tessuti grassi, attraversamento di membrana
Attraversamento della barriera ematoencefalica e della barriera placentale
Metabolismo
Effetto di primo passaggio
Reazioni metaboliche di fase I, enzimi P450
Reazioni metaboliche di fase II, reazioni di coniugazione
Eliminazione, funzione renale
Vie di somministrazione dei farmaci
Dosaggio dei farmaci, concentrazione ematica, emivita
Tolleranza e dipendenza
Formulazione

Industria farmaceutica e progettazione di nuovi farmaci: interessi economici (Cap. 12)
Scelta del bersaglio molecolare
Saggi biologici in vitro ed in vivo. Saggi ad alta produttività (HTS)
Virtual screening
Metodi per l'identificazione di un lead
Lead di origine naturale o da screening.
Ligandi endogeni o farmaci noti come lead per altri farmaci.
Serendipity
Cristallizzazione del bersaglio molecolare. Uso di modelli farmacoforici

Ottimizzazione dell'interazione con il bersaglio (Cap.13)
SAR, identificazione dei gruppi funzionali importanti per l'attività biologica
Ruolo dei gruppi funzionali per l'interazione con il recettore.
Gruppi che danno legami ad idrogeno alcoli, fenoli, ammine, ammidi, carbossilati, esteri, chetoni
Gruppi che danno legami ionici: ammine, ammonio quaternario, carbossilati
Gruppi che danno interazioni idrofobiche: alcani, olefine, aromatici
Gruppi che possono dare legami covalenti: alogenuri alchilici
Modifiche strutturali per verificare il ruolo di un gruppo funzionale
Isosteria, sostituzioni isosteriche
Identificazione del farmacoforo
Ottimizzazione della struttura di un farmaco per migliorare la potenza
Modifica di lunghezza e volume di sostituenti idrofobici
Spostamento di sostituenti aromatici

Estensione della struttura, aggiunta di nuovi gruppi funzionali
Variazione della lunghezza di catene
Variazione della dimensione di anelli, fusione di anelli
Semplificazione della struttura
Analoghi rigidi e semirigidi, conformational blockers

Ottimizzazione della struttura di un farmaco per migiorarne l'ADMET (Cap. 14)
Modifica della polarità o del pK per favorire l'assorbimento
Stabilizzazione metabolica, protezioni steriche, modifiche stereoelettroniche
Metabolic blockers, spostamento o modifica di gruppi funzionali sensibili al metabolismo
Introduzione di gruppi suscettibili al metabolismo per ridurre l'emivita di un farmaco
Profarmaci
Riduzione della polarità, esterificazione, metilazione di ammine
Aumento della polarità, farmaci somministrati per iniezione
Prolungamento dell'azione
Direzionamento
Peptidi e peptidomimetici

Introduzione dei farmaci sul mercato (Cap. 15)
Saggi di tossicità e studi sul metabolismo
Studi di formulazione
Studi preclinici
Studi clinici, fasi I, II, III e IV
Brevetti e norme regolatorie
Richiesta di brevetto
Immissione sul mercato
Autorità regolatorie nazionali ed internazionali
Corsie preferenziali per nuovi target e per farmaci orfani
GLP, GMP, GCP
Sviluppo chimico

Progettazione di farmaci *in silico* (Cap.17)
Grafica molecolare
Progettazione di farmaci guidata dal computer
Meccanica molecolare e quantomeccanica
Minimizzazione dell'energia
Proprietà molecolari
Analisi conformazionale
Conformazioni farmacoforiche
Costruzione di un modello farmacoforico
Docking molecolare
Screening virtuale di banche dati molecolari

QSAR (Cap.18)
Proprietà chimico-fisiche
Importanza dell'idrofobicità
Equazione di Hansch
Modelli QSAR
Modelli 3D-QSAR

Bibliografia e materiale didattico
G.L. Patrick, Introduzione alla chimica farmaceutica, Edises
Sono disponibile le slide usate durante le lezioni

Modalità d'esame
Prova scritta con possibilità di esame orale a richiesta dello studente

Pagina web del corso
http://www.adrianomartinelli.it/wordpress/?page_id=408

Ultimo aggiornamento 14/11/2016 17:27