



UNIVERSITÀ DI PISA

FONDAMENTI DI CHIMICA FARMACEUTICA

ADRIANO MARTINELLI

Anno accademico 2017/18
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. Conoscenze 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



UNIVERSITÀ DI PISA

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 transmembranal

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 cAMP, 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

RNA_m, RNA_t, RNA_r

Ingegneria genetica

Inibizione enzimatica (Cap. 7)

Inibitori reversibili e irreversibili

Substrati e cofattori

Inibitori allosterici



UNIVERSITÀ DI PISA

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 agiscono sugli acidi nucleici (Cap. 9)

Agenti intercalanti

Veleni della topoisomerasi

Agenti alchilanti

Tagliatori e terminatori di catena

Terapia antisense

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



UNIVERSITÀ DI PISA

Estensione della struttura, aggiunta di nuovi gruppi funzionali

Variatione della lunghezza di catene

Variatione della dimensione di anelli, fusione di anelli

Semplificazione della struttura

Analoghi rigidi e semirigidi, conformational blockers

Ottimizzazione della struttura di un farmaco per migliorarne 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

Ultimo aggiornamento 22/09/2017 17:44