

Insegnamento: Chimica Farmaceutica e Tossicologica I
Medicinal and Toxicological Chemistry I

Docente	Proff. Sandro Cosconati e Salvatore Di Maro
Anno	3° anno
Corso di studi	Corso di laurea magistrale in Farmacia
Tipologia	Attività caratterizzante
Crediti	12
SSD	CHIM/08
Anno Accademico	2018/2019
Periodo didattico	Primo semestre
Propedeuticità	Chimica organica I
Frequenza	Obbligatoria
Modalità di esame	Prova scritta e orale
Sede	Polo Scientifico, Via Vivaldi 43 – Caserta – DISTABIF

Organizzazione della didattica Lezioni frontali

Obiettivi formativi Lo scopo del corso è quello di fornire allo studente competenze che gli permettono di conoscere il meccanismo d'azione molecolare di un farmaco ed in particolare i tipi di legami ed i fattori sterici coinvolti nell'interazione farmaco-bersaglio molecolare; - conoscere le principali classi di farmaci che interagiscono con bersagli posti nelle cellule ospite e farmaci che interagiscono con recettori di neurotrasmettitori; - è in grado di applicare le conoscenze apprese per comprenderne le sintesi generali, le proprietà chimico-fisiche, i meccanismi d'azione, le relazioni struttura-attività, nonché l'uso e gli aspetti chimico-tossicologici.

The aim of this course is to provide the student with the knowledges of the mechanism of action of drugs and of the drug-target specific interactions; provide the informations on the main drug classes that interact with the target present in the host cells. After the course the student will be able to apply the acquired know-how to understand the drug syntheses, the physic-chemical properties, the mechanism of action, the structure-activity relationships as well as the chemo-toxicological aspect of drugs.

Prerequisiti Conoscenze e abilità fornite dal corso di Chimica Organica I

Knowledges and skills furnished by the course of Organic Chemistry I

Contenuti del corso La prima parte dell'insegnamento è dedicata alla descrizione, a grandi linee dei principi di farmacocinetica e farmacodinamica, che rappresentano il fondamento formativo essenziale per la comprensione dell'attività e dell'utilizzo dei farmaci. La seconda parte comprende, invece, lo studio sistematico dei chemioterapici quali antibatterici, antimicotici, antiprotozoari, antivirali, antifungini ed antitumorali. Il corso si propone di fornire conoscenze sulle relazioni tra la struttura e l'attività dei farmaci trattati, sul modo in cui essi esprimono la loro azione biologica, nonché sugli impieghi terapeutici.

In the first part principles of pharmacodynamics and pharmacokinetics will be discussed, these represent the bases to understand the activity of drugs as well as their use. In the second part, chemotherapeutics will be discussed in a systematic way. In particular, antibacterial, antiviral, antimycotic, and antitumor drugs will be discussed. The course aims at providing for each drug classes the structure-activity relationships, the mechanism of action as well as their therapeutic applications.

Programma dettagliato **Parte Generale**
Definizione di Chimica farmaceutica. Definizione di principio attivo, forma farmaceutica, farmaco. Scoperta e sviluppo di un Farmaco: dalla serendipity alla progettazione razionale. Le moderne tecnologie nella scoperta e sviluppo di un farmaco. Proprietà chimico-fisiche dei farmaci e farmacocinetica: solubilità e velocità di dissoluzione, comportamento acido-base, lipofilia. Le

membrane biologiche ed i meccanismi di assorbimento dei farmaci. Assorbimento, Distribuzione, Escrezione, Metabolizzazione e Tossicità dei farmaci. Curve di livello plasmatico dei farmaci.

Parte Sistemica

Farmaci antiinfettivi. Generalità e classificazione.

ANTIBATTERICI.

Generalità sui batteri. Meccanismi generali d'azione antibatterica. Batteriostatici e battericidi. Resistenza antibatterica.

Sulfamidici. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione dei principali sulfamidici, inclusi Sulfatiazolo, sulfametiltiazolo, sulfacetamide, sulfadiazina, sulfametoxazolo, sulfadimetoxina, sulfalene, sulfasalazina, sulfamerazine. Associazioni sulfamidiche: cotrimoxazolo. Sintesi sulfamerazina. Nitrofurani. Nitrofurale, nifuratel, nitrofurantoina. Chinoloni. Acidi nalidixico e piperimidico, cinoxacina, norfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina e levofloxacina, moxifloxacina, rufloxacina, lomefloxacina, prulifloxacina. Sintesi norfloxacin.

Inibitori della parete batterica.

Biosintesi del peptidoglicano e della sintesi proteica nei batteri ed effetti su di esse degli antibiotici antibatterici.

Penicilline. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione delle principali penicilline. Penicilline a spettro ristretto e sensibili alle β -lattamasi: benzilpenicillina. Penicilline a spettro ristretto e resistenti alle β -lattamasi: oxacillina, flucloxacillina. Penicilline ad ampio spettro: ampicillina, amoxicillina, bacampicillina, ticarcillina, piperacillina. Meccanismi di resistenza alle penicilline: β -Lattamasi. Inibitori delle β -Lattamasi. Acido clavulanico, sulbactam, tazobactam. Sultamicillina. Sintesi Meticillina e oxacillina.

Cefalosporine. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione delle principali cefalosporine. Cefalosporine di 1a generazione: cefalexina, cefalotina, cefazolina. Cefalosporine di 2a generazione: cefoxitina, cefuroxima, cefamandolo, cefacloro, cefonicid. Cefalosporine di 3a generazione: cefotaxima, ceftazidima, ceftriazone, cefixima, cefpodoxima. Cefalosporine di 4a generazione: cefepime. Sintesi ceftriaxone.

Monobattami. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione dei principali monobattami. Aztreonam. Carbapenemi. Imipenem, meropenem, ertapenem.

Farmaci che bloccano la sintesi della parete batterica non inibitori delle PBP.

Glicopeptidi. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione dei principali glicopeptidi. Vancomicina e teicoplanina.

Polipeptidi. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione dei principali polipeptidi. Bacitracina, tirotricina, polimixina B, colistina.

Inibitori della sintesi proteica.

Principali differenze tra la struttura ed il funzionamento dei ribosomi nelle cellule procariotiche ed eucariotiche.

Inibitori della subunità 30S

Tetracicline. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione delle principali tetracicline. Tetraciclina, clortetraciclina, metaciclina, meclociclina, doxiciclina, minociclina, tigeciclina, rolitetraciclina, limeciclina. Sintesi doxiciclina.

Amfenicoli. Cloramfenicolo (s, processo Parke-Davis), tiamfenicolo. Sintesi cloramfenicolo.

Macrolidi. Eritromicina, roxitromicina, azitromicina, claritromicina, fluritromicina, troleandomicina, midecamicina, josamicina, miocamicina, rokitamicina, spiramicina.

Lincosamidi. Clindamicina, lincomicina.

Aminoglicosidi. Streptomina, tobramicina, gentamicina, amikacina, netilmicina, kanamicina, neomicina.

Antibatterici con diverso meccanismo d'azione. Fosfomicina, linezolid

ANTIMICOBATTERICI.

Generalità sui micobatteri. Principali differenze nella struttura della parete dei micobatteri e dei procarioti. Generalità sulle infezioni da micobatteri. Tubercolosi e lebbra. Strutture, meccanismo d'azione e spettro d'azione dei principali agenti antitubercolari. Classificazione dei farmaci antitubercolari. I scelta: Isoniazide, Rifampicina, Rifapentina, Etambutolo, Pirazinamide, Streptomina.

Il scelta: Acido p-amminosalicilico, Etionamide, Cicloserina, Tioacetazone, Moxifloxacin, Amikacin, Kanamicin. Meccanismi di resistenza.

ANTIPROTOZOARI

Generalità sui protozoi.

ANTIMALARICI

Ciclo biologico dei parassiti della malaria. Alcaloidi della corteccia di china. Artemisinina e suoi derivati. Atovaquone. Derivati della 4-aminochinolina: cloroquina. Derivati fluorenilmetanolici: lumefantrina. Derivati chinolinometanolici: meflochina. Derivati della 8-aminochinolina: primachina. Antifolici: proguanil, pirimetamina, trimetoprim. Sintesi trimetoprim.

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.

ANTIVIRALI

Generalità sui virus. Classificazione dei virus e ciclo vitale dei principali virus patogeni. Vaccini, immunoglobuline, sostanze immunomodulanti (cenni). Interferoni. Antivirali antinfluenzali: amantadina, zanamivir, oseltamivir. Idoxuridina. Brivudina. Ribavirina. Entecavir e telbivudina. Boceprevir e telaprevir. Aciclovir e valaciclovir. Penciclovir e famciclovir. Ganciclovir e valganciclovir. Foscarnet sodico, Adefovir. Farmaci anti-HCV Terapia antiretrovirale: inibitori nucleosidici/nucleotidici e non-nucleosidici della trascrittasi inversa [zidovudina, didanosina, stavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina, tenofovir, nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina]; inibitori dell' HIV proteasi (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir); inibitori della fusione (enfuvirtide); CCR5 antagonisti (maraviroc); inibitori dell'integrasi [raltegravir]. Sintesi zidovudina.

FARMACI ANTINEOPLASTICI

Generalità sulle neoplasie e sulle terapie delle malattie neoplastiche

Citotossici. Agenti alchilanti: clorambucile, melfalan, bendamustina, ciclofosfamide, busulfan, carmustina, temozolomide. Antimetaboliti: metotrexato, citarabina, fluorouracile, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, fludarabina. Alcaloidi della vinca: vinblastina, vincristina, vinorelbina. Derivati della podofillotossina: etoposide. Taxani: paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel. Antibiotici citotossici: antracicline (daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina), mitoxantrone, bleomicine, mitomicina. Citotossici vari: complessi del platino [cisplatino, carboplatino, oxaliplatino]; trabectedina; camptotecine (irinotecan e topotecan). Sintesi clorambucile,

Terapia endocrina. Ormoni ed agenti correlati: medrossiprogesterone, analoghi ed antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (buserelina, leuprorelina, goserelina, triptorelina, ganirelix, degarelix). Antagonisti ormonali e sostanze correlate: tamoxifene, fulvestrant, exemestane, anastrozolo, abiraterone, flutamida, bicalutamida. Sintesi tamoxifene.

Terapia Biologica. Inibitori di protein chinasi: imatinib, gefitinib ed erlotinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, lapatinib, pazopanib, vandetanib, verumafenib, crizotinib, ruxolitinib, axitinib, bosutinib. Modificatori della risposta biologica: interferoni, aldesleuchina (cenni), anticorpi monoclonali. Sintesi imatinib.

Gasco, Gualtieri, Melchiorre CHIMICA FARMACEUTICA – Casa Editrice Ambrosiana.
Foye PRINCIPI DI CHIMICA FARMACEUTICA – Piccin.
Giovanni Greco FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA SU BASI CHIMICO-FISICHE – Loghia
Publishing Group.

Curriculum docente: Prof. Sandro Cosconati

Attuale posizione ricoperta

Il Dott. Sandro Cosconati attualmente ricopre il ruolo di Professore Associato di *Chimica Farmaceutica* (CHIM/08) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Carriera accademica

Dopo la laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, ottenuta con il massimo dei voti e lode nel 2003 presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II", il Dott. Cosconati ha intrapreso il corso di dottorato in Scienze del Farmaco presso lo stesso ateneo ottenendo il titolo di dottore di ricerca discutendo una tesi dal titolo "Characterizing the 1,4-Dihydropyridines Binding Interactions in the L-type Ca²⁺ Channel: Model Construction and Docking Calculations". Nel 2007 è stato assunto presso lo Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037, USA come "Research Associate" nel laboratorio del Prof. Arthur J. Olson. In fine, nel Marzo 2011 il Dott. Cosconati è risultato vincitore della valutazione comparativa per la copertura di un posto di Ricercatore Universitario a tempo indeterminato presso il DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Attività didattica

Il Dott. Cosconati, fin dall'immissione nel ruolo di Ricercatore (A.A. 2010/11) ha ricoperto vari insegnamenti del S.S.D. CHIM/08 presso il corso di laurea quinquennale in Farmacia. Attualmente è titolare degli insegnamenti di *Chimica Farmaceutica e Tossicologica I e II* e *Chimica Analitica e Analisi dei Medicinali I* per il corso di laurea magistrale in Farmacia. Design and Synthesis of Bioactive Compounds

Attività di ricerca

L'attività scientifica del Dott. Cosconati è documentata da 91 lavori pubblicati su riviste ad alto fattore d'impatto nell'ambito della chimica farmaceutica, 1 capitolo su libro a diffusione internazionale. *Invited speaker* a: Ninth European Workshop in Drug Design, Siena; Drug Discovery & Therapy World Congress 2013, Boston, USA; XXIII NMMC, Salerno; Spanish-Italian Medicinal Chemistry Congress (SIMMC 2015), Barcelona, Spagna. Organizzatore di diversi congressi SAYCS, un NMMC and due Y-RICH. Referee di molteplici riviste scientifiche a diffusione internazionale. Referee per la valutazione di progetti di ricerca per PRIN, FIRB e Polish National Science Centre. Responsabile Scientifico/Coordinatore di progetti di ricerca finanziati dal MIUR. Nel 2017 ha ottenuto l'abilitazione scientifica nazionale (ASN) per ricoprire il ruolo di professore di I fascia.

Curriculum docente: prof. Salvatore Di Maro

Attuale posizione ricoperta

Il professore Salvatore Di Maro attualmente ricopre il ruolo di Ricercatore a tempo determinato di tipologia A *Chimica Farmaceutica* (CHIM/08) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF della Seconda Università degli Studi di Napoli.

Carriera accademica

Il professore Salvatore Di Maro ha conseguito il titolo di Dottore di Ricerca in Scienze del Farmaco presso l'Università Federico II di Napoli il 17 Dicembre 2008. Il 03 giugno 2015 è risultato vincitore del progetto di finanziamento SIR (Scientific Independence of young Researchers), grazie al quale il 1 dicembre 2015 ha ricevuto la nomina a Ricercatore a tempo determinato di tipo A per il raggruppamento disciplinare di Chimica Farmaceutica (SSD CHIM08, SC 03/D1) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". Il 09/05/2018 è risultato vincitore di selezione pubblica finalizzata alla selezione di un ricercatore a tempo determinato di tipologia B (decreto del rettore n. 0362).

Attività didattica

Dal 2012 al 2014 Il prof. Di Maro, ha ricoperto il ruolo di docente a contratto per l'insegnamento di Analisi dei Medicinali II del corso di laurea quinquennale in Farmacia, presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF della Seconda Università degli Studi di Napoli. Dal 2016 il prof. Di Maro ricopre il ruolo di docente per gli insegnamenti di Analisi dei Medicinali II e di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I (6 CFU) presso il medesimo dipartimento.

Incarichi accademici

Dal 2015 ad oggi, membro della commissione tirocini per l'anno accademico presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF della dell'Università degli Studi della Campania "Luigi

Vanvitelli". Dal 2018, membro della commissione per la valutazione della qualità presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell' Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Attività di ricerca

L'attività di ricerca del prof. Di Maro verte principalmente sull'identificazione e lo sviluppo di nuove molecole di natura peptidica e peptidomimetica di interesse farmaceutico, e si è concretizzata in 33 pubblicazioni su riviste a diffusione internazionale e 3 comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali. Responsabile Scientifico di progetti di ricerca finanziati dal MIUR.