

Universitatea "Al. I. Cuza" Iași
 Facultatea de Chimie
 Colectivul de Chimie Organică și Biochimie

PROGRAMA ANALITICĂ

a disciplinei **MEDICAMENTE DE BIOSINTEZĂ CU SCHELET HETEROCICLIC** pentru cursanții
 specializării **CHIMIA ȘI BIOCHIMIA COMPUȘILOR HETEROCICLICI** - Studii aprofundate, Master,
 din anul I, semestrul II al anului universitar 2008 / 2009

Cod: CO6177, 10 credite

Total ore de curs: $2 \times 14 = 28$ ore

Total ore de lucrări practice: $2 \times 2 \times 7 = 28$ ore

A. OBIECTIVUL CURSULUI

În continuarea cursurilor de chimie organică și biochimie, precum și a acelor de biotehnologie, din anii anteriori ai secțiilor de Chimie și Biochimie Tehnologică, acest curs are drept principal scop pe acela de a familiariza cursanții cu elementele cele mai generale legate de structura și farmacologia, împreună cu aspecte ale bio(semi)sintezei celor mai importante medicamente de biosinteză cu schelet heterociclic.

Astfel, generalizarea și esențializarea caracteristicilor acestui tip de compuși de natură biosintetică convențională (clasică), dar și modernă, urmărite în acest curs, sunt destinate a înarma pe cei care-l studiază cu potențialitatea integrării în activitatea de cercetare științifică și aplicativă a domeniului, dar chiar și de participare la punerea în practică a procedeelor de obținere a unor asemenea produse medicamentoase, desigur, după cunoașterea tuturor elementelor lor specifice.

În condiții normale, oricine dintre cursanții care studiază această disciplină, după (sau în timp) ce abordează și celelalte cursuri ale secției, se poate considera apt de a păși într-o carieră destinată a fi în slujba sănătății, prin crearea sau/și producerea de „arme” împotriva bolilor.

În concluzie, acest curs se dorește a fi unul de inițiere a formării de specialiști în domeniul compușilor farmaceutici cu structură heterociclică și de natură biotehnologică, care, la intrarea în această subramură de activitate, să dețină elementele fundamentale, indispensabile orientării în acțiunile desfășurate în cadrul oricărui proces de cercetare aplicativă sau /și producție manufacturieră.

B. CONȚINUTUL SI TEMATICA CURSULUI

1. Introducere:

- Definiții. Interferențe biotehnologice
- Legătura metaboliți biologici – medicamente cu origine biosintetică

2. Aspecte ale (bio)tehnologiilor de (bio)sinteză a produselor medicamentoase

- Aspecte biologice ale proceselor biotehnologice
- Aspecte biochimice ale proceselor biotehnologice:
tipuri de cultivări submerse din biotehnologie
extracția-purificarea metaboliților biosintetizați
- Exemplul biotehnologiei de obținere a penicilinelor naturale

3. Antibiotice

- Definiții și clasificări ale antibioticelor
- Rezistența la antibiotice

4. Antibiotice β-lactamice

- Clasificarea structurală a antibioticelor β-lactamice
- Mecanismul de acțiune al antibioticelor β-lactamice

5. Peniciline

- Peniciline naturale
structură, clasificarea farmacologică
proprietăți fizice și chimice
- Obținerea hidrolitică a acidului 6-amino-penicilanic
hidroliza chimică a penicilinelor naturale
hidroliza enzimatică a penicilinelor naturale
- Peniciline de semisinteză
clasificare structural-farmacologică

exemple inedite

6. Cefalosporine
- Structura cefalosporinelor naturale și terapeutice
 - clasificarea farmacologică
 - Proprietățile cefalosporinelor fizico-chimice și spectrale biologice (antimicrobiene)
 - Farmacoforii cefalosporinelor
 - obținerea cefalosporinei C
 - obținerea, prin hidroliză, a acizilor 7-AC, chimică și enzimatică
 - Cefalosporine de semisinteză

7. Carbapeneme (tienamicine)
- Structura carbapenemelor naturale și terapeutice
 - relațiile structură chimică – acțiune biologică
 - Obținerea carbapenemelor
 - Imipenema, sinteză, structură și proprietăți
 - Asocierea fizico-farmaceutică imipenemă-cilastin

8. Peneme
- Structura penemelor
 - relațiile structură chimică – acțiune biologică
 - Obținerea penemelor
 - Faropenem, sinteză, structură și proprietăți

9. Monobactame
- Structura monobactamelor naturale și terapeutice
 - structura și nomenclatura
 - Obținerea monobactamelor
 - Aztreonam, sinteză, structură și proprietăți

10. Inhibitori de beta-lactamaze
- Definiții, mecanism de acțiune
 - Acidul clavulanic
 - Structură, obținere, proprietăți fizico-chimice
 - Asocierea fizico-farmaceutică amoxicilină – acid clavulanic (augmentin)
 - Asocierea fizico-farmaceutică ticarcilină – acid clavulanic (claventin)
 - Sulbactama
 - Structură, obținere, proprietăți fizico-chimice
 - Asocierea chimică și fizico-farmaceutică ampicilină – sulbactamă (sulfamicilina)
 - Alți inhibitori de beta-lactamaze

11. Grizeofulvina
- Structură, proprietăți fizico-chimice și biologice
 - Obținerea prin biosinteză

12. Antibiotice aminoglucozidice
- Streptomicina
 - Structură, proprietăți fizico-chimice și farmaco-terapeutice
 - Biosinteza, izolarea și purificarea
 - Neomicine și paromomicine
 - Kanamicine și gentamicina

13. Antibiotice macrolide
- Eritromicina

14. Antibiotice cetolide
- Nistatina

15. Alte clase de antibiotice
- Antibiotice ligozaharidice - Evernomicina
 - Antibiotice peptidice – Bacitracina, Polimixinele
 - Antibiotice glicopeptidice – Vancomicina
 - Antibiotice lipopeptidice – Daptomicina
 - Rifamicine
 - Lincosamide
 - Sinergistine
 - Fosfomicina și Mupirocina

16. Alte clase de medicamente conținând elemente de structură heterociclice de tip metaboliți secundari ai microorganismelor
- Antivirale – Nefanocina, Oxetanocina

- Analgezice - Paxisterol
 - Antidiabetice – Valiolamina, Amylostatina
 - Agenți antitumorali – Adriamicina (Doxorubicina), Daunorubicina, Erbastatina
 - Anticolesterolemice – Compactina, Mevinolina, Statine
 - Antihipertensive – Enalapril, Acid fusaric
 - Imunosupresori – Ciclosporina, Rapamicina, FK-506
 - Imunostimulatori – Ubenimex, Bestatina
 - Inhibitori enzimatici – Calphosina, Staurosporina
17. Vitamine cu structură heterociclică

C. SISTEMUL DE EVALUARE A CURSANTULUI

Absolvenții care urmează prezentul curs, efectuând și lucrările practice de laborator, împreună cu seminariile aferente acestuia, își vor prezenta nivelul cunoștințelor acumulate printr-un examen scris. Teza va cuprinde, pe parcursul a două ore, patru subiecte, dintre care trei sunt obligatorii (al patrulea se poate elimina la alegere), acestea fiind împărțite în două categorii: două cu un grad crescut de generalitate și două ceva mai specifice. Notarea se va face de la I (respectiv de la 2, pentru participanții la cel puțin 80% din cursuri) până la 10 pentru fiecare subiect abordat, așa încât media primelor trei aprecieri cele mai mari va fi nota tezei. Nota finală va fi amplificată în proporție de până la 45 ÷ 50 % de strădaniile depuse de fiecare student în activitatea practică de laborator, ca și de seminar, din timpul semestrului; acestea fiind consemnate pe parcursul tuturor ședințelor de lucru periodice.

D. BIBLIOGRAFIA CURSULUI

1. A. H. Scragg (editor) - Biotechnology For Engineers - Biological Systems in Technological Processes, John Wiley & Sons - Sheffield, England, 1988.
2. P. Raicu (coordonator) - Biotehnologii moderne, Editura Tehnică, București, 1990.
3. M. D. Nicu (coordonator) - Bazele teoretice ale bioingineriei și biotehnologiei, Editura Garamond, București, 1996.
4. U. Viesturs, I. Smite și A. Zilevica - Biotehnologie - agenți biotehnologici, tehnologii, aparatură, Editura Ceres, București, 1991.
5. C. Baloescu și M. Stroescu – Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul Medicamentelor, Editura Medicală, București, 1975.
6. C. Oniscu - Tehnologia produselor de biosinteză, Editura Tehnică, București, 1978.
7. I. Grecu și E. Curea – Identificarea substanțelor medicamentoase, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1980.
8. C. Oniscu - Chimia și tehnologia medicamentelor, Editura Tehnică, București, 1988.
9. C. Dăescu - Chimia și tehnologia medicamentelor, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1994.
10. I.N.I.D. - Colecția date și informații - Biotehnologii, fasc. I și II, București, 1993.
11. F. Deneuille - Génie fermentaire, Doin Éditeurs, Paris, France, 1991.
12. M. Larpent-Gourgand și J. J. Sanglier - Biotechnologies - Principes et méthodes, Doin Editeurs - Paris, France, 1992.
13. Ș. Jurcoane - Biotehnologii: fundamente, bioreactoare, enzime, Editura Tehnică, București, 2000.
14. M. Alexandroaei – Biotehnologii în industria farmaceutică, Editura Performantica, Iași, 2001.
15. C. Oniscu și D. Cașcaval – Inginerie biochimică și biotehnologie, 1. Ingineria proceselor biotehnologice, Inter Global, Iași, 2002.
16. C. Oniscu, D. Cașcaval și A.-I. Galaction – Inginerie biochimică și biotehnologie, 2. Bioreactoare, Inter Global, Iași, 2002.
17. E. Dumitriu – Biocataliza introducere în structura, activitatea și aplicațiile enzimelor, Editura VIE, Iași, 2003.
18. Ș. Jurcoane (coordonator) – Tratat de Biotehnologie, vol. I, Editura Tehnică, București, 2004.
19. A.-I. Galaction și D. Cașcaval – Metaboliți secundari cu aplicații farmaceutice, cosmetice și alimentare, Casa de editură Venus, Iași 2006.

E. CONȚINUTUL SI TEMATICA LUCRĂRILOR PRACTICE DE LABORATOR

1. Ședințele I și a II-a..... 2 × 2 ore
 - Protecția muncii în laboratoarele de biotehnologie și chimie organică
 - Medicamente de biosinteză. Etapele obținerii antibioticelor de biosinteză
3. Ședințele a III-a și a IV-a 2 × 2 ore
 - Determinarea activității soluțiilor de penicilină
 - Procesul de inactivare a penicilinelor
4. Ședințele a V-a și a VI-a 2 × 2 ore
 - Extracția fizică a penicilinelor
 - Cristalizarea sărurilor penicilinei G prin distilarea azeotropă a apei
5. Ședințele a VII-a și a VIII-a 2 × 2 ore

- Efectul penicilinelor bacteriene asupra penicilinelor de biosinteză
- Obținerea penicilinelor de semisinteză
 - 6. Ședințele a IX-a și a X-a. 2 × 2 ore
- Biosinteza nistatinei
- Determinarea activității (concentrațiilor) soluțiilor de nistatină
 - 7. Ședința a XI-a. 2 ore
- Sinteza mono-6-desoxi-(p-tololsulfonil)-β-ciclodextrinei
 - 8. Ședințele a XII-a și a XIII-a 2 × 2 ore
- Sinteza mono-6-azido-6-desoxi-β-ciclodextrinei
- Sinteza mono-6-amio-6-desoxi-β-ciclodextrinei
 - 9. Ședința a XIV-a. 2 ore
- Vitamina C extracție-purificare și identificare

 Totalul general al orelor lucrărilor practice de laborator: 28 ore

Notă: Ședințele a IX-a și a X-a (și, eventual, a VII-a și a VIII-a) vor fi efectuate la Societatea Comercială "ANTIBIOTICE" S.A., din municipiul Iași.

F. BIBLIOGRAFIA LUCRĂRILOR PRACTICE DE LABORATOR

1. C. Baloescu și M. Stroescu – Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul Medicamentelor, Editura Medicală, București, 1975.
2. I. Grecu și E. Cureau – Identificarea substanțelor medicamentoase, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1980.
3. Gh. Mihăilă și N. C. Lungu - Lucrări practice de tehnologie chimică generală - Operații unitare, Editura Universității "Al. I. Cuza" Iași, 1993.
4. C. Oniscu (coordonator) - Biotehnologie și bioinginerie - Îndrumar pentru lucrările de laborator, U. T. "Gh. Asachi" Iași, Facultatea de Chimie Industrială, 1995.
5. F. Deneuille - Génie fermentaire - Travaux pratiques, Doin Editeurs - Paris, France, 1992.
6. A.-I. Galaction și D. Cașcaval – Metaboliți secundari cu aplicații farmaceutice, cosmetice și alimentare, Casa de editură Venus, Iași 2006.

Notă: Lucrările practice de laborator la disciplina Medicamente de biosinteză cu schelet heterociclic sunt, deocamdată, prezentate în referate de laborator individuale.

Iași, 01 octombrie 2008

Titular de disciplină,
 Conf. dr. Neculai - Cătălin Lungu