

Allegato ad A1

Indice

1. Biochimica	2
1.1. Linee di ricerca	2
1.2. Parole chiave	3
1.3. Metodiche	3
1.4. Gruppi di ricerca	3
1.4.1. Biochimica e ingegneria delle proteine	3
2. Chimica farmaceutica	4
2.1. Linee di ricerca	4
2.2. Parole chiave	5
2.3. Metodiche	5
2.4. Gruppi di ricerca	6
2.4.1. Progettazione, sintesi ed analisi di farmaci	6
2.4.2. Progettazione di farmaci e chimica combinatoriale	6
2.4.3. Gruppo di ricerca sui canali ionici	6
2.4.4. Gruppo di sintesi di biomolecole eterocicliche	6
3. Chimica fisica biologica	7
3.1. Linee di ricerca	7
3.2. Parole chiave	8
3.3. Metodiche	8
3.4. Gruppi di ricerca	8
3.4.1. Chimica Fisica Biologica	8
4. Chimica organica e bio-organica	9
4.1. Linee di ricerca	9
4.2. Parole chiave	10
4.3. Metodiche	10
4.4. Gruppi di ricerca	10
4.4.1. Sintesi Bio-Organica	10
5. Farmacologia	11
5.1. Linee di Ricerca	11
5.2. Parole chiave	13
5.3. Metodiche	13
5.4. Gruppi di ricerca	13
5.4.1. Farmacologia del Sistema Gastrointestinale e dell'Infiammazione	13
5.4.2. Farmacologia del Sistema Cardiovascolare	14
6. Tecnologia farmaceutica	15
6.1. Linee di ricerca	15
6.2. Parole chiave	17
6.3. Metodiche	17
6.4. Gruppi di ricerca	18
6.4.1. Drug Delivery e Tecnologie di Processo	18
6.4.2. Permeazione, sistemi transdermici e ionoforesi	18

1. Biochimica

La determinazione della struttura, dinamica, funzione e regolazione di proteine implicate in malattie è di fondamentale importanza per lo sviluppo di farmaci che ne modulino l'attività. A tale scopo è necessario sviluppare sistemi di espressione delle proteine che permettano una rapida purificazione e alte rese consentendone la caratterizzazione biochimica, biofisica e spettroscopica e una valutazione di potenziali ligandi. Nel caso di proteine ad azione terapeutica sono inoltre necessarie modificazioni chimiche, genetiche o incapsulazione in matrici inerti per ottenere complessi biodisponibili, direzionati alle cellule bersaglio, a ridotta tossicità e ad elevata efficacia. L'azione terapeutica, la tossicità e l'individuazione di biomarker di malattia e di efficacia di farmaci vengono perseguiti mediante analisi proteomica su liquidi biologici e tessuti cellulari. L'analisi proteomica è anche impiegata per caratterizzare prodotti alimentari, piante e spezie officinali.

1.1. Linee di ricerca

Modulazione dell'attività catalitica di serina racemasi, enzima chiave in neuropatologie. La serina racemasi umana, enzima dipendente dal piridossal 5'-fosfato, catalizza la sintesi di D-serina, co-agonista del recettore NMDA. L'enzima è soggetto a regolazione allosterica da parte di ATP, ioni bivalenti, modificazioni post-traduzionali ed interazione con altre proteine. La comprensione dei meccanismi di regolazione e l'individuazione dei siti di interazione sono pre-requisiti indispensabili alla progettazioni di nuovi farmaci allosterici in grado di modulare l'azione dell'enzima e di controllare l'omeostasi della D-serina al fine di svolgere azione terapeutica sia negli stati caratterizzati da bassi livelli di D-serina, come nella schizofrenia, sia negli stati caratterizzati da alti livelli di D-serina, come nell'Alzheimer, Parkinson, ALS, ictus e sindrome di Rett.

Gli enzimi della via riduttiva dello zolfo nei batteri come target di farmaci ad azione antibiotica. O-acetilserina sulfidrilasi batterica, enzima dipendente dal piridossal 5'-fosfato, catalizza la sintesi di cisteina. L'enzima non è presente nell'uomo e rappresenta un target di composti ad azione antibiotica. Sulla base di studi condotti partendo dall'interazione inibente tra l'enzima e l'enzima che lo precede nella via di riduzione dello zolfo, si stanno sviluppando nuovi composti e si stanno investigando nuovi ruoli metabolici.

Analisi spettroscopiche di proteine immobilizzate mediante cristallizzazione e incapsulazione in gel di silice. L'isolamento di definiti stati conformazionali mediante cristallizzazione o incapsulazione in gel di silice permette di studiare e comprendere i meccanismi alla base della funzione delle proteine e della loro regolazione. Proteine incapsulate sono anche sviluppate come biosensori e bioreattori.

Meccanismi regolatori di emoglobine. Il legame di ligandi all'emoglobina causa variazioni conformazionali che controllano le proprietà funzionali della proteina. Mediante studi cinetici e all'equilibrio si definiscono i meccanismi allosterici associati alla regolazione dell'emoglobina.

Nuovi approcci per lo sviluppo di farmaci antimalarici. Glicereraldeide-3-fosfato deidrogenasi, enzima che dipende dal NAD, catalizza la sintesi di 1,3-difosfoglicerato nella glicolisi. L'enzima è target di farmaci antitumorali e contro la malaria. Sono studiate le proprietà inibenti di una classe di composti che alchilano la cisteina catalitica e viene definita la loro specificità d'azione.

Sostituti del sangue a base di emoglobine modificate chimicamente e geneticamente. L'emoglobina è il trasportatore fisiologico di ossigeno nel sangue. Per poter operare al di fuori dei globuli rossi l'emoglobina deve essere modificata geneticamente per ridurre l'autoossidazione e l'attività NO reducttastica, e chimicamente con coniugazione con polietilene glicole per eliminare la filtrazione renale e l'extravasazione.

Proteomica di liquidi biologici ed alimenti. Le proteine presenti, la loro quantità e il pattern di proteine sono caratteristici di una cellula, di un liquido biologico, di un alimento e della sua origine

e dei processi produttivi. Si stanno mettendo a punto analisi per caratterizzare condizioni di normalità e di tossicità di cardiociti di cavia in presenza di sostituti del sangue, per identificare biomarker di stati infettivi in liquidi salivari di neonati, per determinare il processo di trasformazione del prosciutto crudo e cotto, e per individuare l'origine del zafferano ed eventuali adulterazioni.

1.2. Parole chiave

Proteine, attività catalitica, inibitori enzimatici, neuropatologie, antibiotici, malaria, sostituti del sangue, incapsulazione di proteine, modificazioni chimiche, proteomica, espressione di proteine, cristalli proteici.

1.3. Metodiche

- espressione e purificazione di proteine
- mutagenesi sito-specifica
- saggi enzimatici
- caratterizzazione spettroscopica di proteine in soluzione, nel cristallo e in gel di silice
- analisi proteomica
- immobilizzazione di proteine
- modificazioni chimiche di proteine

1.4. Gruppi di ricerca

1.4.1. Biochimica e ingegneria delle proteine

Le linee di ricerca attive sono:

- Modulazione dell'attività catalitica di serina racemasi, enzima chiave in diverse neuropatologie.
- La via riduttiva dello zolfo nei batteri come fonte di target di farmaci ad azione antibiotica.
- Nuovi approcci per lo sviluppo di farmaci antimalarici.
- Meccanismo d'azione di emoglobina umana, da piante e da animali.
- Sostituti del sangue a base di emoglobine modificate chimicamente e geneticamente.
- Caratterizzazione funzionale di proteine allo stato cristallino e in gel di silice.
- Proteomica di liquidi biologici ed alimenti.

Partecipazione a progetti di collaborazione internazionale (che non rientrano nell'ambito dei progetti competitivi di cui al quadro G.1.)

EUROPEAN COST ACTION "Farm animal proteomics"

EUROPEAN COST ACTION "Saffronomics"

Partecipazione come partner del progetto competitivo finanziato dalla BBSRC (UK) su "Creating an effective and non toxic blood substitute", coordinato dalla University of Essex (UK), luglio 2013-giugno 2015

2. Chimica farmaceutica

I gruppi di chimica farmaceutica del Dipartimento si occupano della progettazione razionale di composti bioattivi e dello studio delle loro relazioni struttura attività tramite modelli statistici e molecolari, dello sviluppo di metodologie sintetiche da applicare all'identificazione di composti agenti su bersagli biologici interessanti per applicazioni terapeutiche o diagnostiche, dello sviluppo e dell'applicazione di tecniche analitiche e bioanalitiche per il dosaggio dei farmaci e per lo studio della loro distribuzione e capacità di interagire con costituenti tissutali. Le competenze computazionali, sintetiche e bioanalitiche vengono applicate in modo integrato e coordinato alla progettazione ed allo sviluppo di composti con diverse potenzialità terapeutiche, tra cui antidolorifici, antiinfiammatori, antineurodegenerativi, antitumorali ed antimicrobici, con meccanismi che spaziano dall'interazione con recettori di membrana o canali ionici, all'inibizione di enzimi ed all'interferenza con sistemi di riconoscimento tra proteine.

2.1. Linee di ricerca

Ligandi di recettori accoppiati a proteine G. Tramite modelli molecolari, sia ligand-based che structure-based, vengono progettati nuovi composti che agiscono a livello di diversi recettori di membrana, con particolare attenzione a composti attivi sui recettori della melatonina, dell'istamina e dotati di attività multiple, con potenziali impieghi terapeutici nel campo delle terapie dei disturbi del sonno e della neuroprotezione. La sintesi di nuovi composti, coordinata con la progettazione virtuale e con lo studio delle loro proprietà metaboliche, permette l'ottimizzazione delle loro proprietà farmaceutiche e farmacocinetiche.

Inibitori di chinasi. La valutazione in silico dei siti catalitici di diverse chinasi coinvolte nel controllo della proliferazione cellulare, la sintesi di nuovi composti e la misura in vitro della loro tendenza a dare addotti covalenti con cisteine presenti in tali siti vengono applicate allo sviluppo di nuovi composti in grado di inibire irreversibilmente tali chinasi (EGFR, FGFR), riducendo al minimo la possibilità di avere reazioni covalenti aspecifiche con altri costituenti biologici.

Modulatori di interazioni proteina-proteina. Diversi strumenti di chimica computazionale vengono applicati alla progettazione ed alla ottimizzazione di piccole molecole in grado di interferire con interazioni tra proteine rilevanti dal punto di vista biologico. Approcci di virtual screening e di molecular docking hanno portato alla scoperta di nuovi antagonisti dell'interazione efrine-Eph e guidato la sintesi mirata di nuovi derivati con migliori proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Modulatori del sistema degli endocannabinoidi. L'integrazione di tecniche di chimica computazionale, sintesi farmaceutica e analisi biofarmaceutica ha portato il gruppo alla scoperta ed ottimizzazione di composti prototipici nei campi degli inibitori degli enzimi FAAH e NAAA, coinvolti nella degradazione idrolitica dell'endocannabinoide anandamide. Queste ricerche proseguono e sono estese alla progettazione, sintesi e valutazione della stabilità metabolica di inibitori dell'enzima MGL, responsabile della inattivazione dell'altro endocannabinoide, il 2-arachidonoilglicerolo.

Reattività chimica e metabolica di composti bioattivi. L'impiego e lo sviluppo di sistemi in vitro per la valutazione della stabilità metabolica di farmaci e nutraceutici viene applicato, spesso in modo integrato con strumenti computazionali e con la sintesi di analoghi chimici, allo studio delle relazioni tra la struttura chimica dei composti bioattivi e la loro propensione a dare reazioni di diverso genere (idrolisi metabolica, ossidazioni microsomiali, reazioni con tioli cellulari) con costituenti cellulari.

Progettazione e sintesi di farmaci antivirali e antitumorali. Uno degli obiettivi principali di questa attività di ricerca, è lo sviluppo di metodologie sintetiche da applicare all'identificazione di nuovi scaffold molecolari con potenziale attività antivirale e antitumorale. Utilizzando tecniche di sintesi

combinatoriale, chimica assistita dalle microonde, e reazioni multicomponente viene esplorata la diversità chimica di scaffold naturali, scaffold “privilegiati” e scaffold identificati da studi computazionali strutture-based e ligand-based.

Modellistica molecolare, progettazione e sintesi di agenti neuroprotettivi. Approcci di tipo structure-based, ligand-based e studi di dinamica molecolare vengono utilizzati per l'identificazione di piccole molecole da impiegare per la caratterizzazione di vie di trasduzione del segnale potenzialmente coinvolte in patologie degenerative ed infiammatorie del SNC. In particolare, viene studiato il ruolo di enzimi gliali, la serina racemasi ed enzimi del pathway delle chinurenine del metabolismo del triptofano, nell'eziopatogenesi di processi neuroinfiammatori che sottendono la neurodegenerazione e malattie incurabili quali il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la Sclerosi Multipla.

Progettazione e sintesi di agenti antibatterici. Il problema delle resistenze batteriche è uno dei più gravi nella pratica clinica, soprattutto per quelle patologie, come tubercolosi e malaria, che interessano una consistente parte della popolazione mondiale. La nostra unità di ricerca si occupa della progettazione e sintesi di molecole in grado di aggirare il problema della resistenza, sia attraverso l'inibizione di target innovativi, sia attraverso il blocco di effettori della resistenza quali le pompe di efflusso.

Bloccanti dei canali del sodio. L'interesse del gruppo si focalizza sulla sintesi di nuovi composti in grado di interagire con i canali ionici. In particolare i nostri sforzi si concentrano sulla ricerca di nuove molecole in grado di agire come bloccanti dei canali del sodio. Scopo principale della nostra attività di ricerca è quello, oltre all'individuazione di composti attivi, di sviluppare nuovi farmaci potenzialmente utili nel trattamento di patologie quali epilessia e dolore neuropatico.

Progettazione e sintesi di antimicrobici, antitumorali e antivirali. Gli studi riguardano la sintesi di eterocicli funzionalizzati e la loro valutazione biologica in vitro su ceppi batterici e funghi, linee cellulari tumorali e su linee cellulari infettate con virus HIV. Viene prestata particolare attenzione allo sviluppo di potenziali candidati per il trattamento di infezioni sostenute da batteri e virus resistenti alle terapie in uso ed alla ricerca di molecole ibride dotate sia di attività antimicrobica che antitumorale.

Progettazione e sintesi di antinfiammatori e antidegenerativi della cartilagine. Gli studi riguardano la individuazione di composti attivi aventi struttura originale che agiscono su enzimi (COX-1 e COX-2, LOX, metalloproteasi MMP-3 e MMP-13), come bersagli molecolari, la cui inibizione potrebbe essere utile nello sviluppo di nuovi farmaci antinfiammatori, e in particolare nella risoluzione di stati infiammatori a carico della cartilagine, associati all'osteoartrite.

2.2 Parole chiave

Sintesi chimica, modellistica molecolare, Relazioni struttura-attività, QSAR, LC-MS, drug design, endocannabinoidi, agenti neuroprotettivi, melatonina, antitumorali, antibatterici, antivirali, canali ionici, antinfiammatori.

2.3. Metodiche

- Sintesi di composti organici drug-like
- Sintesi combinatoriale
- Separazione e purificazione di composti in miscela
- Modellistica molecolare
- Classificazione e caratterizzazione bioinformatica di composti
- Virtual screening
- Analisi di farmaci in matrici biologiche
- Studio della reattività metabolica

2.4. Gruppi di ricerca

2.4.1. Progettazione, sintesi ed analisi di farmaci

Le linee di ricerca attive sono:

- Ligandi di recettori accoppiati a proteine G
- Inibitori di chinasi
- Modulatore di interazioni proteina-proteina
- Modulatore del sistema degli endocannabinoidi
- Reattività chimica e metabolica di composti bioattivi

2.4.2. Progettazione di farmaci e chimica combinatoriale

Le linee di ricerca attive sono:

- Progettazione e sintesi di farmaci antivirali e antitumorali.
- Modellistica molecolare, progettazione e sintesi di agenti neuroprotettivi.
- Progettazione e sintesi di agenti antibatterici.

2.4.3. Gruppo di ricerca sui canali ionici

Le linee di ricerca attive sono:

- Bloccanti dei canali del sodio

2.4.4. Gruppo di sintesi di biomolecole eterocicliche

Le linee di ricerca attive sono:

- Progettazione e sintesi di antimicrobici, antitumorali e antivirali
- Progettazione e sintesi di antinfiammatori e antidegenerativi della cartilagine

3. Chimica fisica biologica

Il gruppo di ricerca di Chimica Fisica Biologica si occupa principalmente dello studio termodinamico di sistemi di interesse bio-farmaceutico, mediante tecniche di titolazione (calorimetriche, potenziometriche, spettrofotometriche, etc.) e di calcolo. Collabora con altri gruppi di ricerca sia italiani che esteri in un approccio multidisciplinare alle tematiche bio-farmaceutiche. Le ricerche condotte dal gruppo si pongono come obiettivo di fornire informazioni chimico-fisiche che contribuiscano alla comprensione del meccanismo di azione di nuovi potenziali farmaci e che possano essere utilizzate in relazioni struttura-attività per la loro ottimizzazione. E' ulteriore obiettivo definire modelli fisici che consentano di chiarire e quantificare alcuni processi fondamentali nei sistemi biologici, in particolare l'effetto idrofobico, coinvolto ad esempio, nel folding delle proteine, nell'interazione recettore-legante, etc..

3.1. Linee di ricerca

Nanotecnologie molecolari per il rilascio controllato di farmaci, finanziato dal PRIN 2010-11, progetto 2010W2KM5L_003, NANOMED, nell'ambito del quale il gruppo di Parma ha come peculiarità la caratterizzazione termodinamica delle interazioni che si manifestano nei sistemi nanocarrier- farmaco- recettore in soluzione per l'ottimizzazione del loading del farmaco e dell'efficacia terapeutica. Attualmente sono in studio sistemi nanoparticellari a base di polisaccaridi (pectine, alginati) in collaborazione col gruppo di Bioingegneria del Dipartimento Di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica Giulio Natta del Politecnico di Milano.

Le tecniche termodinamiche e calorimetriche possono inoltre fornire utili informazioni per quanto riguarda lo studio di nanosistemi di interesse biologico a base di tensioattivi e/o liposomi che possono anch'essi essere utilizzati come carriers per la veicolazione di farmaci o di geni. Sono infatti oggetto di studio le nanoparticelle di DNA a base di tensioattivi cationici, impiegati come carrier non virali per gene delivery, in collaborazione con il Dipartimento di Chimica e Centro di Eccellenza NIS dell'Università di Torino, il Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie dell'Università di Parma, il Department of Physics and Biophysics, Wrocław University of Environmental and Life Sciences. Grazie allo studio molecolare e funzionale delle soluzioni acquose di tensioattivi cationici, sono stati individuati nuovi nanovettori non virali per "gene delivery" a bassa tossicità e ad efficienza più che doppia rispetto agli standard attualmente utilizzati.

Nuovi potenziali farmaci antivirali. Studio degli equilibri in soluzione fra recettore (macromolecola, metallo) e legante con particolare riferimento agli equilibri fra metalli bivalenti di interesse biologico e agenti chelanti potenziali inibitori di metallo-enzimi virali, quali HIV-1 integrasi o l'influenza endonucleasi. Gli agenti in grado di chelare i metalli rappresentano, infatti, un'importante classe di inibitori enzimatici e la strategia di complessare gli atomi metallici presenti nel sito attivo dell'enzima si è mostrata particolarmente interessante per la progettazione di nuovi farmaci antivirali. Nell'ultima decina d'anni, l'HIV-1 integrasi è diventata un importante bersaglio per lo sviluppo di nuovi farmaci da inserire nella Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Si è messo in evidenza come non solo i chelanti, ma anche i loro complessi metallici presentino una azione antivirale metallo-dipendente. La ricerca è condotta in collaborazione principalmente con il Dipartimento di Chimica dell'Università di Parma. Gli studi sono condotti impiegando tecniche di titolazione sia potenziometriche che microcalorimetriche.

Definizione di un modello termodinamico statistico per l'interpretazione termodinamica dell'effetto idrofobico, fondamentale in molti importantissimi processi biologici, fra cui, per esempio, l'interazione farmaco-recettore, il processo di denaturazione delle proteine, l'interazione farmaco recettore, la struttura delle membrane cellulari, etc. In letteratura il ruolo e la struttura dell'acqua nei processi idrofobici sono argomenti attualmente molto dibattuti, per i quali,

malgrado l'importanza dell'argomento e i diversi tipi di approcci utilizzati per affrontarlo (dai metodi sperimentali ai calcoli quantomeccanici) non esiste ancora una risposta universalmente accettata. Nell'ambito del gruppo di ricerca, sono state sviluppate le funzioni termodinamiche per i processi di idratazione idrofobica, partendo da un fattore esponenziale di probabilità totale. Esso rappresenta la funzione di partizione del sistema soluto e solvente ed è una convoluzione di un fattore termico e uno motivo. Da questi fattori si origina un nuovo modello algoritmico, verificato per qualunque processo di idratazione idrofobica. Il modello assume che l'acqua sia composta da clusters W_I , clusters W_{II} , e molecole libere W_{III} , in equilibrio fra loro. L'acqua W_I gioca il ruolo di solvente, mentre l'acqua W_{II} e l'acqua W_{III} sono componenti del soluto.

3.2. Parole chiave

Termodinamica in soluzione, interazione recettore-legante, interazione farmaco-biopolimeri, nanovettori, effetto idrofobico, farmaci antivirali, complessi metallici di interesse biomedico, costanti di protonazione, costanti di formazione dei complessi in soluzione, speciazione in soluzione, titolazioni potenziometriche, titolazioni in solvente misto, titolazioni calorimetriche, sistemi supramolecolari, terapia genica.

3.3. Metodiche

- titolazioni potenziometriche, conduttometriche, spettrofotometriche per speciazione e termodinamica in soluzione degli equilibri recettore-legante ed elaborazione dati tramite software specifici;
- misure di densità e compressibilità adiabatica;
- caratterizzazione tensidica di tensioattivi di interesse biologico tramite misure di tensione superficiale e interfacciale e di conducibilità.

3.4. Gruppi di ricerca

3.4.1. Chimica Fisica Biologica

Le linee di ricerca attive sono:

- Nanotecnologie molecolari per il rilascio controllato di farmaci
- Nuovi potenziali farmaci antivirali.
- Definizione di un modello termodinamico statistico per l'interpretazione termodinamica dell'effetto idrofobico

4. Chimica organica e bio-organica

Il campo della progettazione e della sintesi chimica di molecole organiche naturali ed artificiali dotate di funzioni ha vissuto uno sviluppo enorme e senza precedenti in tempi recenti, tanto da potere offrire alla comunità scientifica un repertorio di obiettivi molecolari anche di notevole complessità strutturale, insieme a nuove o rinnovate strategie di sintesi e a sofisticate tecniche costruttive. In questo contesto generale, ed in particolare nel contesto del Dipartimento di Farmacia, il gruppo di chimica organica e bio-organica si propone come obiettivo centrale quello di realizzare nuove metodologie di sintesi efficienti e selettive per l'accesso a molecole naturali e bio-mimetiche di interesse nel mondo bio-organico e farmaceutico. La completa analisi strutturale delle molecole sintetizzate e il loro impiego quali potenziali agenti terapeutici e/o diagnostici rientrano negli obiettivi preminenti del gruppo.

4.1. Linee di ricerca

Sintesi e Caratterizzazione di Peptidomimetici Multifunzionali nella Terapia e Diagnosi del Tumore. I progressi della biologia molecolare e della farmacologia contemporanee hanno dimostrato una stretta correlazione tra degenerazione patologica delle cellule ed espressione aberrante di specifici indicatori biologici. In campo oncologico, alcuni specifici recettori cellulari di superficie quali i recettori integrinici $\alpha\text{V}\beta\text{3}/\alpha\text{V}\beta\text{5}$ e i recettori dei fattori di crescita VEGFR rappresentano fondamentali indicatori molecolari dell'angiogenesi tumorale nonché della genesi, sviluppo, migrazione e sopravvivenza della cellula tumorale. In anni recenti, gli sforzi del nostro gruppo hanno portato alla realizzazione di una serie di ligandi peptidomimetici ciclici contenenti la sequenza tripeptidica RGD e incorporanti scaffold gamma-amminoacidici a nucleo ciclopentanico (AcPCA) o amminoprolinico (Amp) che hanno dimostrato di possedere elevate affinità per le integrine $\alpha\text{V}\beta\text{3}/\alpha\text{V}\beta\text{5}$. L'impiego di tali ligandi per la preparazione di coniugati covalenti con unità attive quali agenti citotossici o sonde per la diagnostica (sonde fluorescenti o unità chelanti di metalli), come pure la loro incorporazione in nanoparticelle liposomiali hanno permesso di raggiungere risultati estremamente incoraggianti. Obiettivo di questo filone di ricerca è la progettazione, sintesi e caratterizzazione di nuovi e versatili ligandi peptidomimetici multifunzionali indirizzati a specifici sottotipi di recettori integrinici e a recettori di VEGF, per lo studio di fenomeni di riconoscimento molecolare e per possibili applicazioni biomediche nei campi della terapia antiangiogenesi e della veicolazione mirata di farmaci e di agenti per la diagnosi del tumore.

Nuove Metodologie di Sintesi Asimmetrica per l'Accesso Selettivo alla Diversità Molecolare nel Dominio delle Molecole di Rilevanza Biologica e Farmaceutica. In anni recenti, l'applicazione del concetto di vinilogia in sintesi asimmetrica ci ha consentito l'accesso a collezioni di scaffold e target diversificati e a basso peso molecolare che includono carbazuccheri, alcaloidi, nucleosidi, amminoacidi, peptidomimetici ed eterocicli (ad esempio gamma-butenolidi, pirrolinoni, 2-ossindoli). Obiettivo della ricerca è la progettazione e sintesi di nuove matrici pluripotenti – soprattutto di natura eterociclica – recanti siti multipli di reattività e la loro conseguente funzionalizzazione remota in reazioni viniloghe o multiviniloghe di formazione di nuovi legami carbonio-carbonio. Scopo ultimo è l'accesso chemo-, regio- e stereoselettivo ad una pluralità di prodotti a basso peso molecolare di potenziale rilevanza biologica e farmaceutica.

Sintesi Asimmetrica di Metaboliti Chirali gamma-Valerolatttonici e Relativi Coniugati Epatici di Fase II. I flavan-3-oli sono una variegata famiglia di molecole chirali appartenenti alla classe dei flavonoidi, che si possono ritrovare in svariati alimenti, sia in forma monomeric, sia come aggregati polimerici più complessi: le proantocianidine, meglio note come tannini condensati. La presenza di queste sostanze nei cibi, spesso associata ad un minor rischio cardiovascolare e metabolico, ha reso lo studio della loro attività biologica e del loro meccanismo d'azione un

ambito di ricerca particolarmente studiato e di interesse. Queste sostanze non vengono assorbite come tali nell'organismo, ma subiscono un profondo metabolismo a livello intestinale che le trasforma in metaboliti strutturalmente più semplici, i più rappresentativi dei quali presentano una struttura a base gamma-valerolattonica. I valerolattoni così formati, vengono assorbiti a livello del colon e successivamente metabolizzati nel fegato a dare i relativi coniugati solfati, metilati e glucuronidati. Questi composti non sono commercialmente disponibili e data la loro scarsissima abbondanza nei fluidi organici, il loro ottenimento per estrazione da matrici biologiche in quantità apprezzabili per uno screening biologico risulta macchinoso e poco produttivo. In questo contesto, la sintesi asimmetrica rappresenta un'alternativa valida e praticabile. La presente linea di ricerca si pone il fine di sviluppare un piano sintetico efficiente per la sintesi asimmetrica di metaboliti gamma-valerolattomici e relativi coniugati, derivati dal metabolismo della (-)-epicatechina e delle procianidine oligomeriche di cui il cacao, il vino rosso e le nocciole sono particolarmente ricchi. Una volta sintetizzati e caratterizzati, questi metaboliti sono destinati a saggi in vitro ed in vivo su modelli animali sperimentali correlati al rischio vascolare ed al diabete, a dosaggi coerenti con la normale assunzione attraverso la dieta.

4.2. Parole chiave

sintesi organica, ligandi delle integrine, peptidomimetici, composti antitumorali, angiogenesi, nanoparticelle liposomiali, agenti per la diagnosi del tumore, vinilogia, funzionalizzazione remota, sintesi asimmetrica, organocatalisi, diversità molecolare, gamma-valerolattoni, metaboliti di cacao nocciole e vino rosso, rischio cardiovascolare, diabete

4.3. Metodiche

- sintesi su scala da laboratorio di molecole organiche di medio-basso peso molecolare
- sintesi in soluzione e in fase solida di piccoli peptidi, ciclopeptidi e peptidomimetici
- purificazione delle molecole sintetizzate mediante cromatografia (flash, HPLC)
- caratterizzazione spettroscopica delle molecole sintetizzate (tecniche NMR mono- e bidimensionali, IR, dicroismo circolare, spettrometria di massa ESI e MALDI)
- sintesi, purificazione e analisi di composti enantiopuri
- sintesi di coniugati covalenti peptide-lipide, peptide-agente fluorescente, peptide-agente sequestrante
- incorporazione di radionuclidi (in locali non appartenenti al Dipartimento)

4.4. Gruppi di ricerca

4.4.1 Sintesi Bio-Organica

Le linee di ricerca attive sono:

- Sintesi e Caratterizzazione di Peptidomimetici Multifunzionali nella Terapia e Diagnosi del Tumore.
- Nuove Metodologie di Sintesi Asimmetrica per l'Accesso Selettivo alla Diversità Molecolare nel Dominio delle Molecole di Rilevanza Biologica e Farmaceutica.
- Sintesi Asimmetrica di Metaboliti Chirali gamma-Valerolattomici e Relativi Coniugati Epatici di Fase II.

5. Farmacologia

La ricerca del settore FARMACOLOGICO verte su tre tematiche: gli **studi farmacologici sul tratto gastrointestinale e sull'infiammazione** (indagini sui disordini enterici associati a ischemia-riperfusioned ed a colite (IBD) connotati da processi infiammatori locali e remoti, sviluppo di antiinfiammatori/analgesici innovativi e dotati di trascurabile tossicità gastrointestinale, sviluppo *in vivo* ed *in vitro* di nuovi ligandi colinergici per il controllo del dolore attivi come modulatori recettoriali allosterici), gli studi di **farmacologia cardiovascolare** (indagini *in vitro* sui processi che regolano il contenuto intramacrofagico del colesterolo nelle lesioni aterosclerotiche e la loro modulazione farmacologica, studi in modelli sperimentali *in vivo* e *ex vivo* per la valutazione del trasporto inverso del colesterolo (RCT), sviluppo *in vivo* ed *in vitro* di nuovi farmaci e nutraceutici capaci di modulare il metabolismo lipidico per il controllo delle patologie ad esso correlate), gli studi **sui ligandi del sistema Eph-ephrin** (scoperta, sviluppo e valutazione farmacologica *in vitro* ed *in vivo* di molecole capaci di modulare questa classe di recettori chinasi che risultano de-regolati in svariati processi patologici a carico del SNC, del cardiocircolo e del metabolismo al fine di sviluppare tool farmacologici utili come antitumorali, antidiabetici ed antiinfiammatori).

5.1. Linee di Ricerca

Farmacologia del sistema gastrointestinale e dell'infiammazione. Gli studi farmacologici sul tratto gastrointestinale continuano a costituire il fondamento per ottimizzare il trattamento di numerose patologie gastroenteriche come pure per la gestione degli effetti indesiderati di molti farmaci di uso comune.

La fisiopatologia dei disordini enterici associati tanto ad ischemia-riperfusioned (enterocolite necrotizzante neonatale, angina mesenterica, infarto intestinale e trapianto intestinale) che a colite (IBD) coinvolge largamente processi infiammatori locali e remoti.

L'infiammazione è frequentemente associata a stati algogeni sicché lo sviluppo di antiinfiammatori innovativi ad alta efficacia analgesica e dotati di trascurabile tossicità a carico del tratto gastrointestinale continua a rappresentare un'importante area di ricerca.

Lo sviluppo di nuovi ligandi del recettore colinergico sembra costituire una nuova opportunità per la realizzazione di farmaci innovativi per il controllo del dolore poiché tanto i modulatori allosterici dei recettori muscarinici (in grado di interagire simultaneamente con il sito di legame ortosterico ed allosterico del recettore) quanto gli agonisti selettivi per i sottotipi recettoriali nicotinici sembrano avere un potenziale significativo per il trattamento di svariati stati dolorosi.

I maggiori obiettivi del nostro gruppo di ricerca sono:

1. Studio della modulazione farmacologica dei disordini associati ad ischemia/riperfusioned mesenterica
2. Studio della fisiopatologia e della farmacologia degli stati infiammatori intestinali (colite ulcerosa e morbo di Crohn)
3. Sviluppo di nuovi antiinfiammatori e analgesici e valutazione della loro tollerabilità gastrointestinale
4. Nuove strategie per lo sviluppo di ligandi altamente selettivi verso i sottotipi recettoriali colinergici sviluppati come analgesici innovativi e valutazione della loro tollerabilità sistemica

Farmacologia del sistema cardiovascolare. Gli studi farmacologici sul sistema cardiovascolare riguardano principalmente gli aspetti del metabolismo lipidico coinvolti nella formazione della placca aterosclerotica.

Il principale processo oggetto di studio è il trasporto inverso del colesterolo (RCT), attraverso il quale il colesterolo in eccesso dai tessuti periferici, ivi inclusa la placca aterosclerotica, viene eliminato dall'organismo. L' RCT comprende tre fasi principali: 1) l'efflusso del colesterolo cellulare, che consiste nel rilascio del colesterolo in eccesso alle HDL; 2) il rimodellamento delle

HDL, che avviene tramite diversi enzimi che inducono modificazioni strutturali delle particelle; 3) l'uptake epatico, che consiste nel rilascio di colesterolo dalle HDL al fegato e la sua eliminazione nella bile. L'impatto di modulazioni geniche, farmacologiche, nutrizionali e nutraceutiche sull'RCT viene studiata in vivo, valutando l'entità di tale processo *in toto*, e in vitro, focalizzandosi sulle singole tappe che lo costituiscono. Particolare attenzione viene posta allo studio del processo di efflusso cellulare del colesterolo, meccanismo dalla riconosciuta valenza antiaterosclerotica. In questo ambito si inserisce la valutazione della capacità delle HDL del siero, animale o umano, di promuovere l'efflusso cellulare di colesterolo (CEC). La CEC rappresenta un parametro di funzionalità delle HDL circolanti che permette quindi di stimare l'efficienza dell'RCT nell'uomo. Lo studio dell'efficienza del siero nel promuovere l'efflusso può essere un metodo potenzialmente valido per la predizione del rischio cardiovascolare, poiché la misurazione della funzione delle HDL, rappresentata dalla capacità di promuovere l'efflusso, più della loro concentrazione circolante, può essere associata allo sviluppo di placche aterosclerotiche. Questo tipo di studi è applicato a svariate tipologie di pazienti con malattie genetiche, metaboliche e autoimmuni.

Altri aspetti dello studio del metabolismo cellulare del colesterolo riguardano la funzione macrofagica, intesa come capacità di questo tipo di cellula di promuovere la formazione delle foam cells costituenti la placca aterosclerotica. Sono quindi valutati i meccanismi molecolari e la modulazione farmacologica di processi quali l'uptake di colesterolo, la sua esterificazione/idrolisi intracellulare, la sintesi, l'accumulo di colesterolo libero nella membrana plasmatica e le conseguenti modificazioni morfologiche delle membrane cellulari (ruffling di membrana). Inoltre sono studiati anche altri processi macrofagici coinvolti nell'aterogenesi e legati al ruolo infiammatorio di queste cellule, quali la migrazione, l'adesione a matrice extracellulare e a cellule endoteliali, la secrezione di citochine pro-infiammatorie.

Le principali linee di ricerca del nostro laboratorio comprendono:

1. Studi *in vitro* sul metabolismo intracellulare del colesterolo.
2. Studi *ex vivo* sulla capacità del siero di promuovere l'efflusso cellulare di colesterolo (CEC)
3. Studi in modelli sperimentali *in vivo* per la valutazione del trasporto inverso del colesterolo (RCT).

Scoperta, sviluppo e valutazione dell'attività farmacologica di ligandi del sistema eph-ephrin. I recettori Eph sono la più grande famiglia di recettori kinasi attualmente noti e, legandosi ai propri recettori, le efrine, hanno un ruolo primario nello sviluppo embrionale.

Nell'adulto sono sovraespressi nei tessuti tumorali e, in molti casi, livelli anomali di tali proteine sono correlati ad una prognosi infausta.

Recentemente, si è scoperto che il sistema Eph-ephrin è de-regolato in un certo numero di processi patologici che vanno dal sistema nervoso, al cardiovascolare fino al diabete. L'aumento delle prove che indicano il sistema Eph-ephrin come possibile target per la cura di tumori, infiammazione e diabete, sta guidando gli sforzi, compresi i nostri, per sviluppare tool farmacologici potenzialmente utili per la terapia di queste patologie.

Scopo della ricerca è:

- Scoprire nuovi hit compounds in grado di interferire col legame tra Eph kinasi ed efrina
- Sviluppare l'hit compound(hit to lead)
- Ottimizzare il lead compound
- Studiare la farmacocinetica dei composti più promettenti
- Valutare l'attività farmacologica dei composti in modelli *in vivo* ed *in vitro* di angiogenesi, tumori, infiammazione, dolore e diabete.

5.2. Parole chiave

Danno da Ischemia/Riperfusione, colite sperimentale, infiammazione, analgesia, recettori muscarinici, modulatori allosterici, motilità e secrezione gastrointestinale, colesterolo, aterosclerosi, macrofagi, HDL, trasporto inverso del colesterolo, efflusso cellulare di colesterolo, Antagonisti, kinasi, interazione proteina-proteina, Eph kinasi, ephrin, inibitori, cancro, diabete.

5.3. Metodiche

Modelli sperimentali di Ischemia/Riperfusione mesenterica in roditori

Modelli sperimentali di colite in roditori

Valutazione della risposta infiammatoria ed edemigena in vivo ed in vitro

Valutazione delle risposte secretorie e motorie gastrointestinali in vivo ed in vitro

Valutazione dell'attività analgesica di composti su modelli di dolore chimico, fisico e neuropatico

Valutazione di effetti centrali attraverso studi comportamentali

Valutazione in vivo di effetti cardiovascolari

Caratterizzazione in vitro di nuove molecole con studi funzionali e di binding

Studi di citotossicità

Valutazione dell'efflusso di colesterolo da colture cellulari

Valutazione dell'uptake di colesterolo da colture cellulari

Valutazione dell'esterificazione di colesterolo in colture cellulari

Valutazione dell'arricchimento di colesterolo nella membrana Valutazione dell'efflusso di colesterolo da colture cellulari

Valutazione della sintesi di colesterolo in colture cellulari

Valutazione della migrazione di monociti e macrofagi

Valutazione dell'adesione di monociti a matrice extracellulare o a cellule endoteliali

Valutazione della secrezione di citochine da macrofagi

Valutazione della capacità di efflusso delle HDL

Valutazione dell'RCT in vivo

Valutazione dell'espressione proteica

Genotyping

CADD di banche molecolari

screening ELISA di composti selezionati da banche molecolari , di nuove molecole di sintesi e di composti naturali

Ottimizzazione delle proprietà chimico-fisiche

Test *in vitro* per lo studio dell'attività antitumorale (proliferazione . Tossicità e ciclo cellulare, migrazione, variazione di morfologia e angiogenesi)

Test *in vitro* per lo studio della trasduzione del segnale e dell'attivazione delle Eph kinasi

Test *in vivo* per la valutazione dell'attività antidiabetica, analgesica ed antinfiammatoria.

5.4. Gruppi di ricerca

5.4.1 Farmacologia del Sistema Gastrointestinale e dell'Infiammazione

Linee di ricerca attive:

- Studio della modulazione farmacologica dei disordini associati alla ischemia/riperfusione mesenterica (collaborazione con INSERM UMR 1043 Toulouse Cedex Francia)
- Studio della fisiopatologia e della farmacologia degli stati infiammatori intestinali (colite ulcerosa e morbo di Crohn)
- Sviluppo di nuovi antiinfiammatori e analgesici (collaborazione con Dipartimento DIFAR Università di Genova)

- Nuove strategie per lo sviluppo di ligandi altamente selettivi verso i sottotipi recettoriali colinergici sviluppati come analgesici innovativi (collaborazione con Dipartimento DISFARM Università di Milano e Inst Pharmacology and Toxicology University of Bonn)
- Scoperta, sviluppo e valutazione dell'attività farmacologica di ligandi del sistema Eph-ephrin che implica la caratterizzazione farmacologica dell'attività chemoterapica, antidiabetica e antinfiammatoria di nuove moiety leganti il sistema Eph-ephrin.

5.4.2. Farmacologia del Sistema Cardiovascolare

Linee di ricerca attive:

- Studio della modulazione farmacologica del metabolismo intracellulare del colesterolo e dei processi infiammatori correlati all'aterosclerosi.
- Studi *ex vivo* sulla capacità del siero di modulare l'accumulo cellulare di colesterolo.
- Studi *in vivo* del trasporto inverso del colesterolo (RCT).
- Nuove strategie per lo sviluppo di farmaci con attività antiaterogena diretta sulle componenti cellulari della parete arteriosa

6. Tecnologia farmaceutica

L'attività dei ricercatori operanti nel settore tecnologico riguarda principalmente la progettazione, formulazione, sviluppo e produzione di nuove forme di dosaggio per la somministrazione dei farmaci. Tale attività viene svolta anche in un contesto di buone pratiche di laboratorio, su scala di laboratorio e pilota. E' oggetto di attività di ricerca lo sviluppo di nuove formulazioni a rilascio controllato di farmaco, in particolare per il direzionamento dei farmaci (liposomi, nanoparticelle, microparticelle), per la loro somministrazione non invasiva per vie alternative (nasale, polmonare, buccale, transdermica, oculare) e per la produzione di scaffold nella medicina rigenerativa, così come lo studio dello stato solido di farmaci ed eccipienti e lo sviluppo e validazione di metodi analitici per il controllo qualità e per studi farmacocinetici.

Le competenze dei tecnologi farmaceutici includono gli aspetti preformulativi, formulativi e la stabilità di varie forme farmaceutiche per la somministrazione orale, nasale, polmonare, buccale, oculare e transdermica di farmaci.

6.1. Linee di ricerca

Studio dello stato solido di farmaci ed eccipienti in relazione all'effetto sulle proprietà tecnologiche e biofarmaceutiche. La ricerca si propone lo studio dello stato solido di farmaci ed eccipienti e comprende, oltre alla preparazione e alla caratterizzazione di polimorfi, fasi solvate o amorfe, anche le tecniche formulative rivolte alla stabilizzazione "cinetica" di fasi termodinamicamente metastabili in presenza di opportuni co-formulanti. L'obiettivo è di migliorare la performance clinica del farmaco aumentandone solubilità e velocità di dissoluzione, laddove queste rappresentino lo step limitante nei processi di assorbimento in vivo o di preparazione di forme farmaceutiche liquide adeguatamente dosate. Tra le tecniche adottate un aspetto importante è assunto dai metodi di cristallizzazione/precipitazione basati sull'impiego di fluidi supercritici.

Fisica della compressione di polveri farmaceutiche. L'ottimizzazione del processo produttivo di compresse farmaceutiche richiede, oltre allo studio della formulazione inteso ad eliminare evidenti e macroscopici difetti tecnologici delle miscele da comprimere, anche una ricerca diretta a determinare i parametri caratteristici della produzione, come la trasmissione della forza applicata, la forza residua, la forza di espulsione ed il lavoro speso. L'obiettivo della ricerca è di identificare le caratteristiche di comprimibilità di materiali comunemente utilizzati come eccipienti per compresse. Le prove di compressione con miscele costituite da un principio attivo e vari eccipienti da soli o in miscela fra loro, assumono attualmente un particolare interesse. L'utilizzo di un simulatore di compressione, collegato ad un computer, permette l'acquisizione ed elaborazione dei dati relativi alle forze in gioco.

Matrici rigonfiabili per il controllo del rilascio di farmaci. Le matrici sono sistemi monolitici per il controllo modificato dei farmaci, ottenuti mediante compressione di una miscela di farmaco ed eccipienti in polvere. La ricerca in questo settore si basa sull'individuazione di nuove tecniche per fabbricare, utilizzare e ottimizzare le matrici nelle quali il rilascio di farmaco sia in grado di eseguire determinati schemi terapeutici. In particolare, l'interesse presente è rivolto alla produzione di moduli, basati sulla tecnologia Dome Matrix, per la costruzione di assemblati di moduli, per il rilascio dei farmaci, caratterizzati da flessibilità della dose e adattabilità alle caratteristiche dei soggetti utilizzatori.

Sistemi per il rilascio controllato orale basato sulla geometria del sistema e sull'interazione farmaco-polimero. La ricerca si pone come obiettivo la progettazione e lo studio dei meccanismi di funzionamento di forme farmaceutiche a rilascio modificato che presentano velocità e/o sito di rilascio del principio attivo differenti da quelli di una forma farmaceutica convenzionale somministrata per via orale. Questa deliberata modificazione si ottiene con uno speciale progetto

di formulazione e/o metodo di produzione che sfrutta le caratteristiche geometriche del sistema (cambiamenti dimensionali che avvengono a seguito del contatto con i fluidi biologici) o le interazioni non-covalenti fra farmaco e carrier polimerico.

Polveri per somministrazione nasale e inalatoria. La ricerca riguarda la messa a punto di metodi di produzione (essiccamento per nebulizzazione, uso di fluidi supercritici) di polveri farmaceutiche con particolari caratteristiche dimensionali (diametro), morfologiche (forma, caratteristiche di superficie), tecnologiche (densità vera e bulk, porosità, proprietà di scorrimento) e biofarmaceutiche (respirabilità, velocità di dissoluzione) adatte alla deposizione nell'apparato respiratorio (naso o polmone) e all'assorbimento attraverso le mucose. La tecnica di agglomerazione di microparticelle è un corollario di questo studio al fine di ottenere polveri micronizzate di dimensioni grossolane. Questi agglomerati sono definiti chimerici in quanto la loro grande dimensione ottimale per la dosatura, in realtà maschera le dimensioni micronizzate delle particelle che li compongono. Il contatto con acqua o un flusso d'aria turbolento rompono gli agglomerati, rigenerando le particelle micronizzate primarie. Gli agglomerati di polvere sono utili, oltre che per la somministrazione nasale e inalatoria, anche per la somministrazione orale e sublinguale.

Nanoparticelle e microparticelle per la somministrazione dei farmaci. Le nano- e microtecnologie farmaceutiche sono un campo innovativo in farmacia. La tecnologia è in grado di modificare la farmacocinetica di un farmaco senza cambiare la sua struttura chimica. L'interesse nel settore è rivolto alle nanoparticelle di lecitina/chitosano per modificare l'assorbimento del farmaco incapsulato. In aggiunta, per la somministrazione in forma solida, le nanoparticelle sono trasformate in "trojan" microparticelle da utilizzare per la costruzione di agglomerati per facilitare il loro dosaggio e somministrazione.

Idrogeli polimerici biorisorbibili come sistemi di drug delivery e scaffold nella medicina rigenerativa. Questa linea di ricerca riguarda lo sviluppo e la produzione, anche mediante tecniche innovative, come quelle che impiegano fluidi in fase supercritica, di sistemi polimerici biorisorbibili in forma di film o strutture tridimensionali adatte a fungere da supporto per la colonizzazione cellulare e da piattaforme per il rilascio controllato di principi attivi quali antimicrobici, fattori di crescita e antiinfiammatori. Tali sistemi trovano impiego sia nella riparazione chirurgica di patologie degenerative o flogistiche sia come piattaforme per lo sviluppo di organoidi. I materiali sui quali è posta la maggiore attenzione sono i polimeri di origine naturale come il chitosano. Gli idrogel sono preparati a partire da metodiche che non comportano modificazioni di carattere chimico, ma solo nella struttura del gel al fine di aumentare la capacità nel controllo del rilascio delle molecole attive e l'affinità per vari tipi di linee cellulari. I progetti collegati a questa linea di ricerca riguardano lo studio di nuovi metodi di preparazione degli idrogeli, la loro caratterizzazione chimico-fisica, lo studio delle cinetiche di rilascio in vitro dei principi attivi caricati, l'interazione in vitro di queste strutture con diverse linee cellulari, nonché lo studio della biocompatibilità e funzionalità in modelli animali.

Messa a punto di modelli in vitro per lo studio della permeabilità dei farmaci attraverso le barriere biologiche. Lo studio della permeabilità dei farmaci attraverso le barriere biologiche quali la pelle, i tessuti oculari e le mucose, riveste particolare importanza in biofarmaceutica poiché dall'entità della permeazione dipende l'assorbimento del farmaco e quindi la sua biodisponibilità. In questo contesto, la messa a punto di modelli in vitro per la valutazione della permeabilità dei farmaci attraverso queste barriere è particolarmente rilevante. Vengono principalmente utilizzati tessuti animali che devono essere caratterizzati e paragonati a quelli umani, sani o malati. I modelli riguardano il tessuto cutaneo (pelle full thickness, epidermide isolata), la mucosa buccale e i diversi tessuti oculari coinvolti nella somministrazione topica (cornea) e trans-sclerale (sclera, coroide, membrana di Bruch, vitreo) di farmaci.

Metodi di promozione dell'assorbimento attraverso le barriere biologiche: enhancer chimici e fisici. La penetrazione dei farmaci attraverso le barriere biologiche è spesso insufficiente per raggiungere concentrazioni terapeutiche al sito d'azione. Per questo motivo, una parte della ricerca è indirizzata ad aumentare il trasporto utilizzando tecniche di promozione dell'assorbimento chimiche e fisiche, non invasive. In particolare i progetti in sviluppo riguardano:

- Permeazione ionoforetica di macromolecole (proteine ed oligonucleotidi) attraverso la sclera per il targeting al segmento posteriore dell'occhio
- Ionoforesi transcorneale per aumentare l'accumulo di principi attivi nella cornea
- Permeazione ionoforetica di farmaci attraverso la mucosa buccale per ottenere un assorbimento sistemico
- Permeazione transdermica ionoforetica per aumentare sia il trasporto che l'accumulo di farmaci nel e attraverso il tessuto cutaneo
- Studio di promotori di assorbimento chimici per aumentare trasporto ed accumulo di farmaci attraverso la pelle, le mucose e la cornea

Sistemi innovativi per la somministrazione (trans)dermica, buccale e oculare di farmaci. Una delle strategie per migliorare la biodisponibilità del principio attivo è la messa a punto di sistemi di rilascio innovativi che possono essere utilizzati sia per ottenere un effetto sistemico, attraverso vie di somministrazione alternative alla via orale, sia per ottenere un effetto locale favorendo l'accumulo del principio attivo direttamente al sito d'azione.

In tal senso si stanno studiando e caratterizzando:

- Film bioadesivi per la somministrazione (trans)dermica, (trans)buccale e oculare di farmaci
- Carriers nanometrici (Solid Lipid Nanoparticles, liposomi, microemulsioni) per favorire l'accumulo di principi attivi nei tessuti cutanei, mucosali e nella cornea

6.2. Parole chiave

Rilascio controllato di uno o più farmaci in combinazione, cinetiche di rilascio, interazione farmaco-eccipienti, polimorfismo, forme di dosaggio per somministrazione extra-vascolari, comportamento in vitro, sistemi nano e microparticellari, polveri per inalazione, compressione di polveri, Somministrazione transdermica, somministrazione oculare, somministrazione buccale, modelli in vitro, studi di permeazione, ionoforesi, promotori di assorbimento, film bioadesivi, SLN, liposomi, microemulsioni.

6.3. Metodiche

- Applicazione farmaceutica dei fluidi supercritici
- Stato solido dei materiali per uso farmaceutico,
- Rilascio controllato orale dei farmaci per somministrazione nell'uomo e in campo veterinario,
- Matrici rigonfiabili,
- Polveri per somministrazione nasale e polmonare,
- Nanotecnologia,
- Polimeri naturali per l'ingegneria tissutale.
- Valutazione della permeabilità di farmaci attraverso diverse barriere biologiche
- Estrazione e quantificazione di farmaci accumulati nei tessuti
- Tecniche analitiche: HPLC-UV; HPLC-Fluorescenza;
- Analisi dei lipidi (HPTLC)
- Caratterizzazione dei carriers nanometrici (DLS, Z-potential)
- Valutazione delle caratteristiche meccaniche e di adesione dei film bioadesivi (Dinamometro)

6.4. Gruppi di ricerca

6.4.1. Drug Delivery e Tecnologie di Processo

Le linee di ricerca riguardano principalmente la somministrazione orale, nasale e polmonare e si focalizzano sui seguenti aspetti:

- 1) studio dello stato solido di farmaci ed eccipienti in relazione all'effetto sulle proprietà tecnologiche e biofarmaceutiche,
- 2) fisica della compressione di polveri farmaceutiche,
- 3) matrici rigonfiabili per il controllo del rilascio di farmaci,
- 4) sistemi per il rilascio controllato orale basato sulla geometria del sistema e sull'interazione farmaco-polimero,
- 5) polveri per somministrazione nasale e inalatoria,
- 6) nanoparticelle e microparticelle per la somministrazione dei farmaci,
- 7) idrogeli polimerici biorassorbibili come sistemi di drug delivery e scaffold nella medicina rigenerativa.

6.4.2. Permeazione, sistemi transdermici e ionofresi

Le linee di ricerca affrontate dal gruppo si focalizzano principalmente sulla somministrazione transdermica, oculare e mucosale di farmaci. Gli aspetti trattati sono in particolare:

- 1) Studio di sistemi di rilascio innovativi per la somministrazione dermica, transdermica, buccale e oculare di farmaci,
- 2) Ionofresi come tecnica di promozione dell'assorbimento attraverso barriere biologiche,
- 3) Messa a punto di modelli in vitro per lo studio della permeazione di farmaci attraverso diversi tipi di tessuti.