

Considerazioni sull'insegnamento delle discipline del SSD
CHIM/08 nei CdLM in Farmacia e Chimica e Tecnologia
Farmaceutiche (classe LM-13)

(contributi di Giancarlo Aldini, Violetta Cecchetti, Federico Corelli, Maria Paola Costi, Rosaria Gitto)

Insegnamento della Chimica Farmaceutica nel CdLM in Farmacia

Il CdLM in Farmacia ha come obiettivo formativo quello di preparare un esperto del farmaco e dei prodotti per la salute.

La Chimica Farmaceutica è pertanto una delle materie caratterizzanti del corso di studi in quanto ha come oggetto la comprensione dei meccanismi di azione dei farmaci a *livello molecolare*; tuttavia non sempre questa disciplina viene percepita da parte degli studenti, e a volte (spesso) anche dagli stessi farmacisti (principali stakeholders) come materia professionalizzante, al pari della farmacologia o della tecnologia farmaceutica. E' ricorrente il commento "tante formule chimiche da imparare a memoria!". Ovviamente ogni tentativo di comprendere completamente i farmaci ignorando il loro chimismo è uno sforzo totalmente inutile. E' dunque fondamentale far comprendere allo studente come tutti gli aspetti che riguardano il farmaco (assorbimento, distribuzione, interazione con il target, effetti collaterali, metabolismo, eliminazione) dipendano dalla sua struttura chimica e quindi dai gruppi funzionali in essa presenti.

Di fatto i farmaci sono sostanze chimiche complesse utilizzate per influenzare i processi chimici in un sistema biochimico estremamente complesso quale è l'uomo.

Obiettivo fondamentale del/dei corso/i di Chimica Farmaceutica è pertanto la **comprensione razionale, attraverso la conoscenza della struttura chimica e dei parametri chimico-fisici, di tutte le proprietà ADMET che caratterizzano il farmaco.** Ciò comporta che lo studente dovrebbe acquisire la capacità di saper "leggere/interpretare la struttura chimica" di un farmaco; acquisirà in questo modo gli strumenti metodologici per prevedere il comportamento del farmaco nelle varie fasi della sua azione, dalla somministrazione all'eliminazione.

Cosa insegnare agli studenti di Farmacia?

I principi della Chimica Farmaceutica (Chimica Farmaceutica Generale) da sviluppare, in maniera più o meno approfondita, come parte a se stante (modulo) oppure nell'ambito delle varie classi di farmaci, anche a seconda delle ore e dei CFU disponibili.

E' comunque importante fornire allo studente le conoscenze essenziali sulle proprietà chimico-fisiche e strutturali dei farmaci e di come queste modulino i parametri farmacocinetici e

farmacodinamici. Altrettanto importante è illustrare le strategie indirizzate alla scoperta dei farmaci - identificazione di un farmaco parzialmente attivo (*hit*), selezione di un farmaco capostipite (*lead*), e sua ottimizzazione mediante i classici approcci di chimica farmaceutica. Lo studente avrà così la possibilità di applicare, e quindi di finalizzare allo studio del chimismo dei farmaci, le conoscenze acquisite in precedenza nei corsi di chimica generale ed inorganica, biochimica e, soprattutto, di chimica organica.

La trattazione sistematica delle classi di farmaci

La conoscenza delle varie classi dei farmaci e dei loro impieghi terapeutici è basilare per uno studente del CdLM in Farmacia, sia che vada ad esercitare la professione di farmacista o altre attività lavorative consentite dalla laurea, sempre e comunque collegate al mondo del farmaco. Ogni classe terapeutica dovrebbe essere introdotta richiamando gli aspetti salienti della patologia, utili per individuare i possibili siti d'intervento terapeutico e gli eventuali bersagli molecolari; si passerà quindi alla discussione sistematica della varie classi di farmaci, illustrando il loro sviluppo storico (quando e come sono stati identificati) e l'eventuale disegno razionale, per focalizzare poi l'attenzione sul loro meccanismo d'azione a livello molecolare e sul relativo RAS.

Pensando alla figura professionale del farmacista, si dovrebbe "addestrare" lo studente a trarre, dalla conoscenza chimica dei farmaci e del loro meccanismo d'azione a livello molecolare, consigli utili da dare al paziente avendo piena consapevolezza del perché. Esempi se ne possono fare tantissimi e molti riguardano le interazioni tra farmaci e tra farmaci ed alimenti. Tanto per citarne alcuni: nel caso di terapia *i.m.* a base di un antibiotico aminoglicosidico ed uno beta-lattamico, non mescolare i due farmaci e somministrarli in compartimenti tissutali distinti; non assumere tetracicline con latte o cibi a base di latticini.

Sintesi dei farmaci

A completamento delle conoscenze di Chimica Farmaceutica sarebbe opportuno trattare anche **gli aspetti sintetici della preparazione dei farmaci** proponendo allo studente un limitato ma significativo numero di sintesi. Le sintesi infatti dovrebbero essere opportunamente selezionate scegliendo le procedure sintetiche, meglio se dei farmaci più rappresentativi o più utilizzati delle varie classi, che si diversificano per tipo di reazioni utilizzate o di reattivi impiegati.

Le sintesi devono comunque essere discusse e capite e non imparate mnemonicamente dallo studente.

Poiché questa è la parte in cui lo studente di Farmacia trova maggiori difficoltà, potrebbe non essere necessariamente richiesto allo studente di ricordarsi i prodotti di partenza o i vari reattivi per tutte le sintesi e anche una descrizione concettuale di ogni passaggio sintetico previsto potrebbe comunque essere valutata positivamente. In ultima analisi, il fine da raggiungere è quello di far sì che le conoscenze della reattività dei vari gruppi funzionali, applicate nei processi sintetici, rafforzino la comprensione del chimismo dei farmaci: se in un passaggio sintetico un gruppo aldeidico reagisce con un nucleofilo dando una reazione di addizione, allo stesso modo si comporterà un gruppo aldeidico presente in un farmaco.

Insegnamento della Chimica Farmaceutica nel CdLM in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

All'inizio degli anni '90, nell'industria farmaceutica era molto diffusa l'opinione che una formazione accademica in chimica medicinale, piuttosto che in chimica organica avanzata, era semplicemente inutile. L'idea prevalente era che le abilità aggiuntive necessarie ad un chimico medicinale si potevano acquisire sul campo nell'arco di 5-10 anni. Anche tra coloro che manifestavano un qualche interesse ad una formazione aggiuntiva di chimica medicinale su argomenti che travalicano la chimica organica non c'era accordo su cosa si dovesse insegnare. Tuttavia le modifiche, sempre più frequenti e profonde, alle organizzazioni ed alle pratiche di *drug discovery* cui stiamo assistendo mettono in crisi questo modello di formazione.

Un'accurata rassegna della letteratura [Rafferty, M. F. J. *Med. Chem.* **2016**, *59*, 10859–10864] ha rivelato che molti chimici impegnati nel *drug discovery* sembrano non curarsi, nell'ottimizzazione delle molecole, delle loro proprietà chimiche e fisiche. In particolare, solubilità, velocità di dissoluzione, ADME, effetti off-target, suscettibilità alle pompe di efflusso, ecc., dipendono sempre dalle proprietà fisiche, inclusa la lipofilia.

La chimica farmaceutica è caratterizzata dal concetto di multidisciplinarietà e trasversalità nello studio del farmaco, è questa l'accezione attuale ed è diversa dal passato. Di conseguenza gli studenti di CTF devono acquisire competenze negli aspetti fondamentali della progettazione, della sintesi e delle relazioni struttura-attività.

Dovremmo preparare laureati con una formazione trasversale idonea all'ingresso nell'industria farmaceutica e nei corsi di formazione superiori (dottorato per esempio) dove poi potranno specializzarsi nei diversi ambiti.

Cosa insegnare agli studenti di CTF?

Di seguito vengono riportati gli aspetti principali che dovrebbero caratterizzare l'insegnamento della Chimica Farmaceutica e Tossicologica per studenti di CTF.

1. I **principi della chimica medicinale** che vengono praticati nel *drug discovery* industriale. Scopo del processo è progettare composti con maggiore potenza, ma, soprattutto, con adeguati valori di lipofilia, di solubilità in acqua, di stabilità metabolica, ecc... Lo studente dovrebbe essere introdotto ad una visione olistica della problematica, così da comprendere

che la molecola con le maggiori probabilità di sviluppo non sarà necessariamente quella più potente, né quella meno tossica, né quella più solubile, né quella meglio assorbita a livello gastrointestinale, ecc., **ma quella più bilanciata**. La scelta della molecola su cui puntare per lo sviluppo sarà alla fine frutto di compromessi tra le sue varie caratteristiche. D'altra parte, per poter discutere di questi aspetti è necessario che lo studente conosca le proprietà fisiche e chimiche dei farmaci e la loro influenza sulle caratteristiche ADMET dei composti. Non da ultimo, sarebbe molto utile se lo studente potesse essere addestrato a prevedere e giustificare le trasformazioni metaboliche cui può andare incontro una molecola e non imparare semplicemente (mnemonicamente?) quali sono i principali metaboliti di un farmaco noto. La capacità di individuare *hot spot* metabolici in una struttura e di superare queste criticità con opportune modificazioni strutturali è parte fondamentale del bagaglio di conoscenza/esperienza necessario nella progettazione di nuovi composti bioattivi.

2. Lo studente di CTF dovrebbe acquisire **conoscenze e competenze nella sintesi dei farmaci**, ed in particolare
 - sintesi di un numero adeguato di farmaci noti: il docente dovrebbe calibrare il numero di sintesi da proporre allo studente in funzione del numero di ore e di crediti formativi assegnati all'insegnamento di Chimica farmaceutica
 - sintesi che amplino le conoscenze di chimica organica sintetica: gli insegnamenti di Chimica organica I e II di norma presentano allo studente i principi di base della materia, concetti di stereochimica, proprietà delle classi di composti organici, chimismo dei gruppi funzionali, meccanismi delle principali reazioni, mentre di fatto viene a mancare l'applicazione di tutti questi principi alla progettazione ed alla esecuzione di una sintesi multistadio
 - sintesi che siano discusse nel merito e non solo descritte: di solito tanto i comuni testi di Chimica farmaceutica quanto il materiale didattico eventualmente fornito dal docente mostrano sintesi di farmaci, magari con qualche dettaglio sui reagenti e sulle condizioni sperimentali adottate, senza peraltro discutere le ragioni che portano alla scelta di un approccio sintetico o perfino di un reagente piuttosto che un altro
 - sintesi di utilità industriale e non di esclusivo interesse teorico: sono note sintesi di farmaci veramente splendide ed altamente innovative, come ad esempio la sintesi del paclitaxel pubblicata su *Nature* da K. C. Nicolaou, ma che non sono utilizzabili

industrialmente perché troppo costose o non compatibili con la normativa che disciplina l'impiego a livello industriale di determinati reagenti o solventi.

Nonostante il numero di farmaci biologici introdotti sul mercato vada aumentando, il loro costo è in media considerevolmente superiore a quello delle *small molecules*. Al momento non è possibile prevedere con sicurezza se e quando i farmaci biologici presenti sul mercato prevarranno numericamente sui farmaci più tradizionali basati su molecole di sintesi. Perciò, almeno per il futuro prossimo, lo spazio per lo sviluppo di farmaci basati su *small molecules* – possibilmente anche più sicuri ed efficaci di quelli già esistenti – è ancora enorme e non dobbiamo pensare che l'acquisizione da parte dello studente di competenze nella sintesi organica non sia un aspetto utile e qualificante dell'insegnamento di Chimica farmaceutica.

3. Lo studente di CTF dovrebbe acquisire **conoscenza delle classi di farmaci e delle SAR esistenti all'interno di esse.**

Non è possibile prescindere dallo studio delle classi di farmaci se si vuole acquisire una conoscenza sufficientemente ampia della Chimica farmaceutica attuale. Molti farmaci "salvavita" attualmente in uso clinico appartengono a svariate classi, all'interno delle quali sono state registrate anche di recente evoluzioni conseguenti all'introduzione di nuove molecole o al ritiro dal mercato di farmaci ampiamente utilizzati fino a quel momento. I composti annoverati in una specifica classe di farmaci concorrono a definirne le relazioni struttura-attività (SAR). Le SAR a loro volta sono utili per la comprensione dei meccanismi di azione dei farmaci a *livello molecolare*, che è appannaggio specifico della Chimica farmaceutica, oltre che a *livello cellulare*, sul quale si focalizza la Farmacologia. La conoscenza delle SAR è necessaria per la progettazione di composti di nuova generazione, anche se potrà succedere che siano messe in discussione e rielaborate anche profondamente, come abbiamo visto accadere nel passato in varie classi di farmaci.

Come insegnare Chimica farmaceutica agli studenti di CTF?

Per svolgere un corso di Chimica farmaceutica che tenga conto di quanto sopra auspicato, è evidente che occorre una organizzazione del corso che consenta una equa ripartizione dei

contenuti tra la Chimica farmaceutica e tossicologica I e la Chimica farmaceutica e tossicologica II, ammettendo che comunque il numero di ore di lezione e di CFU attribuiti siano congrui.

Insegnamento dell'Analisi Farmaceutica nei Corsi di Laurea in Farmacia e CTF

L'analisi farmaceutica: antica e nuova definizione

Tradizionalmente, in ambito accademico nazionale, con il termine di analisi farmaceutica si intende l'analisi quali e quantitativa di principi attivi in bulk e di prodotti finiti (medicinali). Tale definizione è tuttavia limitata dato che si riferisce al solo comparto produttivo, senza che si contemplino tutti quegli aspetti analitici che si incontrano nel processo di *drug discovery and development*. La nuova definizione di analisi farmaceutica non deve quindi prescindere dalla sua sempre maggiore integrazione con i processi di ricerca e sviluppo farmaceutico, dove assume un ruolo strategico ed essenziale. A supporto di questa più ampia visione dell'analisi farmaceutica, basti pensare, ad esempio, alle tecniche di proteomica quantitativa e di chemoproteomica che permettono non solo di identificare e validare nuovi target ma di effettuare un approccio di *discovery* fenotipico portando alla delucidazione del meccanismo d'azione di molecole biologicamente attive. Altri importanti esempi sono offerti sia dagli aspetti analitici applicati agli studi pre-ADMET, integrati al processo di disegno razionale nel processo *hit to lead*, sia dalle tecniche analitiche di biofisica, quali la Calorimetria Isotermica Differenziale (ITC) che consente lo studio dell'interazione ligando-proteina su base entropica ed entalpica (informazioni essenziali per ottimizzare l'affinità ligando-target) o la Risonanza Plasmonica di Superficie (SPR) per gli studi cinetici che portano alla caratterizzazione del *drug residence time*.

Una nuova e più aggiornata visione dell'analisi nelle Scienze Farmaceutiche prevede dunque due principali campi applicativi: il primo, orientato al manufacturing di bulk di attivi e di prodotti finiti (ANALISI FARMACEUTICA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI E MEDICINALI), il secondo, orientato agli aspetti analitici coinvolti nel processo di *drug discovery and development* (ANALISI FARMACEUTICA NELLA RICERCA E SVILUPPO DI FARMACI).

Sulla base di queste considerazioni, si può formulare una definizione moderna di analisi farmaceutica nel seguente modo: **L'Analisi farmaceutica è l'insieme di metodologie Analitiche e delle loro applicazioni nella ricerca e sviluppo di farmaci e nella produzione industriale di farmaci e medicinali.**

Gli aspetti che saranno trattati in questo documento sono riferiti all'analisi di piccole molecole, mentre l'analisi applicata alle sostanze di origine naturale e ai prodotti biotecnologici meritano una trattazione separata.

Aspetti didattici dell'analisi farmaceutica nelle Università italiane

Dall'analisi dei programmi di analisi farmaceutica pubblicati sui siti web dei principali Atenei Italiani si può osservare come l'impianto dei corsi di analisi farmaceutica per i CdL in Farmacie e CTF sia preveda, senza grosse differenze in termini di crediti e contenuti tra i due corsi di laurea, tre corsi fondamentali, con esercitazioni a posto singolo, sugli aspetti quali e quantitativi di farmaci e di medicinali. Solitamente i tre corsi di Analisi prevedono, in primo luogo, la descrizione delle principali tecniche strumentali utilizzate in analisi farmaceutica (ad integrazione delle informazioni fornite dai corsi di Chimica Analitica e di Metodi fisici in Chimica Organica (per CTF)) e successivamente una descrizione degli aspetti applicativi. Da un punto di vista generale l'insieme dei tre corsi copre il seguente programma: 1) identificazione secondo Farmacopea di farmaci inorganici e saggi limite, 2) Identificazione secondo Farmacopea di sostanze inorganiche, metallorganiche e organiche mediante riconoscimento dei gruppi funzionali e delle principali caratteristiche chimico-fisiche; 3) Analisi quantitativa secondo Farmacopea di sostanze inorganiche, metallorganiche e organiche. Possiamo pertanto osservare come l'impianto attuale copra in maniera soddisfacente il controllo qualità dei farmaci come riportato in farmacopea, aspetto basilare per la tematica di ANALISI FARMACEUTICA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI E MEDICINALI.

È importante considerare come il contenuto didattico dei corsi sovra menzionati non debba limitarsi ad illustrare le principali tecniche analitiche e loro applicazioni come riportate nelle monografia da farmacopea (ovvero seguire ricette ben definite, come nel caso delle titolazione o dei metodi di riconoscimento dei gruppi funzionali), ma anche fornire le basi teoriche necessarie alla messa a punto e alla validazione di approcci analitici per il QC di nuove entità chimiche. Lo studente dovrebbe quindi ricevere i giusti strumenti didattici per effettuare una scelta razionale della metodica analitica da selezionare sulla base della struttura dell'analita e della matrice ed avere una conoscenza di base dei processi di convalida secondo le linee guida ufficiali. Possedere conoscenze teoriche per la scelta di un opportuno metodo analitico per l'analisi quali e quantitativo di una nuova entità chimica è attualmente quanto richiesto a un laureato in farmacia/CTF dato che l'aspetto puramente esecutivo

della ricetta (ovvero l'applicazione del metodo da FU) viene di fatto assolto dal tecnico di laboratorio. A sottolineare l'importanza di questo ultimo aspetto, è bene ricordare come molti dei nostri laureati in CTF/farmacia trovino occupazione in società per la produzione conto terzi di intermedi, API e medicinali (settore trainante per l'economia italiana e in crescita *), dove la ricerca nel QC assume un ruolo strategico dato che lo sviluppo di processo non si limita alla sola produzione di sostanze iscritte in FU ma anche a nuove entità chimiche. Un ulteriore aspetto da affrontare nel programma didattico riguarda lo studio di impurezze e degli stress test, aspetti necessari per valutare la stabilità di nuove molecole, un campo di fondamentale importanza dove le competenze analitiche si integrano a quelle sintetiche.

*https://www.farindustria.it/app/uploads/2018/07/i-numeri-dellindustria-farmaceutica-in-italia_luglio_2018.pdf

Se da un lato gli aspetti analitici nella produzione di farmaci trovano un giusto spazio nella didattica degli Atenei italiani, più limitata risulta l'offerta didattica rivolta all'ANALISI FARMACETUICA NELLA RICERCA E SVILUPPO DI FARMACI. Da una ricerca in rete dei programmi offerti risulta infatti che poche sedi offrono un corso in questo ambito e che in alcuni casi non rientra nei corsi obbligatori ma a scelta dello studente.

Idee sul processo di adeguamento dell'insegnamento della moderna Analisi Farmaceutica nelle Accademie Italiane

Didattica Frontale

ANALISI FARMACEUTICA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI E MEDICINALI

Come descritto precedentemente, l'attuale impianto per l'insegnamento dell'analisi farmaceutica nelle Università italiane verte sulla descrizione delle principali tecniche analitiche e della loro applicazione per l'analisi quali e quantitativa di farmaci iscritti in FU e per l'analisi di principi attivi nei medicinali. La parte teorica è supportata da esercitazioni pratiche di laboratorio a posto singolo che coprono le diverse tipologie di saggi descritti nella vigente FU. Oltre alla spiegazione dei saggi da FU, deve essere posta particolare attenzione nel fornire allo studente quegli strumenti didattici necessari a impostare, sulla base della struttura dell'analita, del suo contenuto e della matrice in cui

esso è presente, la metodologia analitica così come le specifiche condizioni sperimentali (es tipo di fase mobile, stazionaria, scelta metodo quantitativo) necessarie alla sua analisi quali e quantitativa (es. analisi volumetrica, cromatografia fase liquida o gassosa, detector etc). Ulteriori aspetti da considerare sono i processi di convalida analitica, lo studio delle impurezze e lo stress test. L'insieme di questi aspetti didattici, peculiare per il laureato in Farmacia/CTF, costituirebbe un background culturale necessario per caratterizzare la figura professionale del personale laureato da dedicare alla produzione di API e medicinali.

ANALISI FARMACEUTICA NELLA RICERCA E SVILUPPO DI FARMACI

Il corso in questione potrebbe essere limitato al CdL in CTF e verterebbe sui diversi aspetti analitici coinvolti in tutte le fasi del processo di ricerca e sviluppo di farmaci partendo dalla fase di *target identification* fino agli studi ADMET da definire in fase clinica. Il contenuto didattico potrebbe comprendere i seguenti argomenti:

- METODI ANALITICI NEL DRUG DISCOVERY:
 - Metodi analitici per l'identificazione del drug target: metodi indiretti (proteomica quantitativa con metodi *label free* e di *labelling*) e diretti (chemoproteomica)
 - metodi analitici per l'identificazione di composti bersaglio: metodi target based usati nel *functional screening* e *binding assay*; descrizione dei principali metodi *high e medium -throughput screening* (HTS) per lo screening di librerie; studi di proteomica quantitativa nel *phenotypic drug discovery*;
 - metodi analitici per lo studio del meccanismo d'azione di molecole biologicamente attive;
 - metodologie analitiche per lo studio dell'interazione target-ligando (NMR, raggi X, spettrometria di massa) e per la caratterizzazione delle proprietà termodinamiche e cinetiche del complesso target-ligando (risonanza plasmonica di superficie, metodi calorimetrici);
 - metodi analitici per gli studi pre-ADMET e per la predizione di reazioni idiosincratice; studi di stabilità in matrici biologiche; tecniche per l'identificazione di metaboliti in studi pre-ADMET (full scan mode; stable

isotopic labelling; precursor ion scan, neutral-loss; tecniche per la caratterizzazione di metaboliti (MSn; scambio H/D; MS accurata; derivatizzazione); metodi analitici per la caratterizzazione chimico-fisica dei ligandi.

- METODI ANALITICI IN DRUG DEVELOPMENT –
 - Metodi analitici negli studi formali pre-clinici e clinici (studi ADMET).
 - metodi analitici per lo sviluppo di processo (parte di questo programma è contenuto nel programma ANALISI FARMACEUTICA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI E MEDICINALI)

Esercitazioni di laboratorio: alcune ipotesi realizzabili

Uno dei principali limiti che il docente di analisi farmaceutica sperimenta è la mancanza di strumentazione analitica per le esercitazioni di laboratorio didattico. Attualmente le esercitazioni a posto singolo prevedono, per la parte di analisi qualitativa, saggi di riconoscimenti di cationi e anioni e dei gruppi funzionali, unitamente ad alcune misure relative alle proprietà chimico fisiche (es. punto di fusione, potere ottico). Per quanto concerne l'analisi quantitativa, le esercitazioni sono per lo più centrate sull'analisi volumetriche con buretta e analisi ponderali. L'analisi strumentale è solitamente limitata all'analisi spettrofotometrica.

L'esercitazione sulla strumentazione analitica è quindi assolutamente assente, se non casi in cui si mostri il funzionamento delle macchine presenti nei laboratori di ricerca senza tuttavia che vi sia un' effettiva interazione tra studente e strumentazione. Tale situazione si è creata per un insieme di concause tra cui: 1) elevato numeri degli studenti che gravitano nei laboratori didattici; 2) elevato costo di acquisto della strumentazione; 3) mantenimento e manutenzione della strumentazione particolarmente onerosi; 4) necessità di personale tecnico competente e aggiornato. Appare inoltre improbabile che tale situazioni possa migliorare in futuro in quanto richiederebbe ingenti investimenti alla didattica che sono da escludere. È necessario pertanto prevedere misure alternative anche in considerazione del fatto che negli Atenei di diversi paesi UE le esercitazioni su strumentazioni analitiche (HPLC e GC) rientrano di fatto nelle esercitazioni obbligatorie dello studente.

È opinioni di molti colleghi che le esercitazioni attuali debbano essere mantenute dato che, pur essendo spesso considerate obsolete, consentono comunque un primo approccio con il laboratorio chimico, permettono di acquisire una certa manualità e comunque sono la messa in pratica di ricette riportate nella vigente Farmacopea, oggetto dell'attuale prova pratica dell'esame di stato alla professione del farmacista. Inoltre, il lavoro in laboratorio didattico da parte dello studente gli permette lo sviluppo di alcune soft skills come il team working, problem solving, capacità di organizzare etc.

Bisogna considerare che l'analisi dei dati costituisce un importante aspetto nell'analisi strumentale e che sta assumendo un ruolo sempre più importante sia per gli aspetti analitici nella produzione di farmaci e medicinali che nella processo drug discovery. Pertanto, sebbene alle attuali esercitazioni non sia purtroppo pensabile associare esercitazioni che prevedono l'utilizzo di strumentazione analitica, si può tuttavia considerare lo svolgimento di esercitazioni sull'analisi dei dati da affrontare in laboratori didattici informatici dotati di opportuni software e forniti di raw data.

In particolare si può ipotizzare di allestire delle esercitazioni dove lo studente, a partire da raw file acquisiti in laboratori strumentali di ricerca e con l'ausilio di opportuni software (freeware o ottenuti con licenza gratuita), possa analizzare i dati per raggiungere precisi obiettivi così da simulare situazioni reali. Tali esercitazioni possono essere svolte sia per i corsi inerenti l'ANALISI FARMACEUTICA NELLA PRODUZIONE DI FARMACI E MEDICINALI sia in quelli relativi all'ANALISI FARMACEUTICA NELLA RICERCA E SVILUPPO DI FARMACI.

Ad esempio, dato un set di dati ottenuto in HPLC-UV, si può chiedere allo studente l'allestimento della curva di calibrazione (previa integrazione dei picchi cromatografici e calcolo dei minimi quadrati) e quindi la definizione della purezza a partire dal cromatogramma del campione incognito. Analogo approccio può essere utilizzato a partire da un set di dati ottenuti in LC-ESI-MS e in questo caso l'aspetto quantitativo può essere integrato inserendo lo standard interno isotopico. In queste esercitazioni lo studente può comprendere l'analisi LC-ESI-MS e in particolare le diverse modalità di lavoro, quali selezione dello ione precursore e dello ione prodotto, *single ion monitoring*, *multiple reaction monitoring* etc.

Altro esempio, ai fini della caratterizzazione strutturale, può essere rappresentato dall'analisi e interpretazione di spettri UV, IR, NMR (e di altre tecniche riportate in Farmacopea europea) di farmaci ed eccipienti acquisiti nei laboratori di ricerca o desunti dalla letteratura così come di impurezze partendo da analisi LC-MS, LC-UV-DAD ed analisi NMR.

L'analisi del cromatogramma consentirebbe inoltre di calcolare parametri ben noti da un punto di vista teorico, come ad esempio selettività, efficienza etc.

Ben più articolate le esercitazioni che possono essere organizzate nell'ambito del *drug discovery*. Ad esempio si può simulare l'identificazione di un target proteico a partire dal MS *fingerprint* della proteina isolata con approccio chemoproteomico, oppure ipotizzare i meccanismi molecolari di una molecola identificata con approccio fenotipico partendo da una serie di proteine up e down regolate e utilizzando opportuni software di gene-ontology come Reactome o String.

Altro ambito, l'identificazione e caratterizzazione di metaboliti a partire da un set di analisi LC-MS in *full-scan*, *precursor ion* e *neutral loss*. Queste analisi, unitamente allo studio di stabilità, consentirebbero allo studente di valutare la drug-likeness della molecola e in caso di instabilità metabolica, ipotizzare opportune modifiche strutturali (in pratica *case studies* trasversali con il corso di chimica farmaceutica). Altro esempio, a partire dai dati ITC e di SPR si possono calcolare vari importanti parametri come la K_{on} , il contributo entalpico ed entropico e le K_{off} .

Come attuare le esercitazioni simulate al PC

Da un punto di vista pratico, per attuare le esercitazioni pratiche è in primo luogo necessario chiedere le licenze software ai produttori di strumentazione (Thermo, Waters, Sciex) nell'ambito di un accordo Accademy. In alternativa si possono utilizzare software freeware che consentono di aprire raw file provenienti dagli strumenti di diversi produttori.

La parte che richiede maggior impegno è la generazione di un database di raw data con cui organizzare le esercitazioni. I gruppi di analisi farmaceutica possono essere sicuramente di aiuto per la comunità dato che hanno in archivio numerosi raw data che potranno essere utilizzati allo scopo. A tale fine potrebbe essere istituito un gruppo di lavoro tra gli analitici e tra tutti gli interessati deputato ad archiviare i raw file esistenti così da poter essere utilizzati per la creazione di esercitazioni. Il materiale potrebbe poi essere caricato su una piattaforma e fruibile dai colleghi interessati e aggiornato e arricchito da tutta la comunità scientifica.

Considerazioni

Discutendo dei programmi sopra riportati con i colleghi CHIM/08 spesso viene sottolineato il fatto che i programmi di analisi, che attualmente costituiscono quasi il 50% dei crediti CHIM/08 erogati nei CdL di farmacia e CTF (per alcune sedi anche di più), sono tenuti da docenti che hanno competenze di ricerca nell'ambito sintetico e di modelling piuttosto che analitico. Pertanto

affrontare tematiche analitiche troppo specialistiche potrebbe risultare non immediato e di non facile esecuzione. In effetti in questi ultimi anni, coloro che si occupano di analisi farmaceutica nella comunità chimico farmaceutica rappresentano un nucleo molto ridotto rispetto ai sintetici e a coloro che si occupano di modelling e per lo più presenti solo in poche sedi italiane. Bisogna inoltre aggiungere che l'avvio di nuovi gruppi analitici e il mantenimento di quelli attuali è limitato dall'importante costo di acquisto della apparecchiatura e della sua onerosa manutenzione a fronte di scarsi o nulli (come in questi ultimi anni) finanziamenti nazionali.

Tuttavia è doveroso ricordare che nell'ambito della Divisione di Chimica Farmaceutica viene organizzata la *Summer School in Pharmaceutical Analysis* che può costituire un importante momento di aggiornamento e approfondimento anche per i docenti che non si occupano di ricerca analitica. La SSPA negli ultimi anni ha organizzato Scuole monotematiche annuali che hanno coperto, grazie alla presenza di esperti nazionali e internazionali, oltre alle tematiche sopra riportate anche l'analisi dei farmaci biotecnologici e delle sostanze naturali. A costituire un'ulteriore occasione di approfondimento il congresso biennale e internazionale di Analisi farmaceutica (RDPA) dove sono riportate e discussi gli aspetti più innovativi dell'analisi farmaceutica.

Proposte di insegnamento dei corsi di Analisi farmaceutiche nei CdL di Farmacia e CTF.

Sulla base delle osservazioni sopra indicate si può suggerire il seguente impianto per i corsi di Analisi Farmaceutiche per i CdL di Farmacia e CTF

Insegnamento dei corsi di Analisi farmaceutica nel CdL di FARMACIA

I corsi di analisi devono garantire la descrizione delle principali tecniche analitiche e le loro applicazioni all'analisi quali e quantitativa di farmaci inorganici, metallo-organici e organici iscritti nella vigente FU e di medicinali. La parte teorica deve essere supportata da esercitazioni pratiche di laboratorio a posto singolo necessarie a svolgere i saggi di riconoscimento e di analisi quantitativa descritti nella vigente FU. Particolare attenzione dovrà inoltre essere posta nel fornire allo studente quegli strumenti didattici necessari a impostare, sulla base della struttura dell'analita e della matrice in cui esso è presente, la metodologia analitica e le specifiche condizioni sperimentali (es. tipo di fase mobile, stazionaria, scelta metodo quantitativo) necessarie all'analisi quali e quantitativa (es. analisi volumetrica, cromatografia fase liquida o gassosa, detector etc). Ulteriori aspetti da considerare sono i processi di convalida analitica, lo studio delle impurezze e lo stress test. Le lezioni teoriche e

le esercitazioni a posto singolo potranno inoltre essere integrate con esercitazioni in laboratori informatici così da permettere la simulazione *in silico* delle analisi strumentali e l'elaborazione analitica e statistica di *raw data* provenienti dai laboratori di analisi strumentale. L'insieme di questi aspetti didattici, peculiare per il laureato in Farmacia, permette la definizione di un background culturale necessario a definire la figura professionale del farmacista da dedicare alla produzione di API e medicinali.

Insegnamento dei corsi di Analisi nel CdL di FARMACIA

Oltre ai contenuti dei corsi di analisi riportati per il CdL in Farmacia, lo studente in CTF dovrebbe fruire di un corso obbligatorio ove vengono descritti i diversi aspetti analitici coinvolti in tutte le fasi del processo di ricerca e sviluppo dei farmaci a partire dalla fase di *target identification* fino agli aspetti ADMET in fase clinica. Le lezioni frontali del corso dovrebbero inoltre essere supportate da esercitazione in laboratorio informatico come descritto nei paragrafi precedenti. Gli argomenti trattati in questo corso permetterebbero di definire un background del tutto peculiare per il laureato in CTF e necessario per il suo inserimento professionale oltre che nella produzione di API e medicinali anche nel processo *drug discovery*.

Contenuti relativi agli “aspetti biotecnologici” negli insegnamenti del SSD CHIM/08

All'interno del “Rapporto Farindustria sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2018” consultabile nel sito di Farindustria (<http://www.farmaci-e-vita.it/pdf/biotech2018.pdf>) si sottolinea che il biofarmaceutico è uno dei settori che investe di più in innovazione ed in Italia è rappresentato da 200 aziende e 4.000 addetti alla ricerca con 720 milioni di euro di investimenti in R. Pertanto, nella visione di una maggiore collaborazione tra Università ed aziende che operano nel settore biofarmaceutico potrebbe essere auspicabile aggiornare i programmi delle discipline chimico-farmaceutiche ed ampliare le competenze nel settore biofarmaceutico. Per sostenere l'innovazione l'Università dovrebbe aggiornare i propri programmi formativi, mentre l'impresa dovrebbe collaborare per offrire una formazione sul campo e creare le competenze. Dal Rapporto Farindustria sulle biotecnologie viene inoltre sottolineato che “Intraprendere un percorso formativo nelle biotecnologie rappresenta un'opportunità per il futuro dei giovani”

Dall'analisi dei piani di studio dei regolamenti didattici dei CdS Farmacia e CTF pubblicati sul sito University emerge che nelle varie sedi delle università italiane vi è una sostanziale differenza in merito all'attivazione di insegnamenti che in maniera univoca e specifica riguardino contenuti didattici inerenti esclusivamente lo studio di prodotti di origine biotecnologica in rispetto ai contenuti della declaratoria 03/D1: CHIMICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE, TOSSICOLOGICHE E NUTRACEUTICO-ALIMENTARI [.....] *Per quanto concerne gli aspetti biotecnologici, il settore sviluppa i temi di ricerca che approfondiscono le conoscenze di base necessarie per la progettazione di processi industriali che utilizzano microrganismi, colture cellulari, enzimi immobilizzati [....].* (cfr <http://attiministeriali.miur.it/anno-2015/ottobre/dm-30102015.aspx>).

Preliminarmente, l'analisi è stata limitata all'individuazione di insegnamenti afferenti al settore CHIM/08 che nella loro denominazione richiamino i termini “biotecnologie farmaceutiche/farmaci biotecnologici/prodotti biotecnologici”.

Nei 34 atenei analizzati, gli insegnamenti di discipline chimico-farmaceutiche inerenti i moduli didattici di corsi integrati, corsi singoli ed insegnamenti opzionali sono presenti solo in 14 atenei con una lieve prevalenza del CdS in Farmacia (11) rispetto al CdS in CTF (8); inoltre, se l'attivazione dell'insegnamento avviene solo su uno dei due corsi è predominante la scelta su Farmacia. I crediti assegnati ai moduli didattici di corsi integrati, corsi singoli ed insegnamenti opzionali sono assai

variabili e ricadono in un ampio range (2-8 CFU). Gli insegnamenti vengono impartiti prevalentemente sotto forma di corsi teorici e solo in pochi casi l'insegnamento prevede attività pratiche.



Dati relativi ad aziende che svolgono in Italia attività in uno o più dei seguenti ambiti: R&S di farmaci e/o vaccini biotecnologici ad uso umano, R&S di servizi correlati (drug delivery, ovvero lo sviluppo di tecnologie per veicolare i farmaci a un sito specifico; drug discovery, ovvero la fornitura di servizi correlati all'ottenimento del prodotto finale o altri servizi correlati), produzione di farmaci e/o vaccini biotecnologici, commercializzazione di farmaci e/o vaccini biotecnologici, fornitura di servizi correlati (drug delivery, drug discovery).