



Società Chimica Italiana
Sezione Sicilia

Società Chimica Italiana WorkShop delle Sezioni Sicilia e Calabria 2016-17



Società Chimica Italiana
Sezione Calabria



Messina 9-10 Febbraio 2017

ATTI

Con il patrocinio di:



Università degli Studi
di Messina

Con il supporto di:



OMNIASCIENTIFIC srl



LARGENTER
EXACTA + OPTECH



POLIMERI A MEMORIA MOLECOLARE PER IL RILASCIO CONTROLLATO DEL SUNTINIB

Luca Scrivano^a, Domenico Iacopetta^a, Ortensia Ilaria Parisi^a, Jessica Ceramella^a, Maria Stefania Sinicropi^a, Carmela Saturnino^b, Maria Rosaria Plutino^c, Pasquale Longo^d, Francesco Puoci^a.

^a Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, 87036 Rende (CS), Italy

^b Department of Sciences, University of Basilicata, Potenza, Italy

^c Institute for the Study of Nanostructured Materials, ISMN-CNR, O.U. Palermo, Department of ChiBioFarAm, University of Messina, Viale F. Stagno d'Alcontres 31, Vill. S. Agata, 98166 Messina, Italy

^d Department of Chemistry and Biology, University of Salerno, Fisciano (SA), Italy
luca.scrivano@unicl.it

L'imprinting molecolare costituisce una tecnica utilizzata per la sintesi di polimeri reticolati a memoria molecolare (MIP, Molecularly Imprinted Polymer), caratterizzati dalla presenza di siti ad elevata affinità per una molecola templante che viene, quindi, riconosciuta in modo selettivo. I MIPs, grazie alle proprietà di riconoscimento selettivo che li caratterizzano e la capacità di modulare le cinetiche di rilascio, trovano numerose applicazioni anche nel campo del drug delivery¹.

Il presente lavoro di ricerca è incentrato sulla sintesi di MIP a base di acido metacrilico ed etilenglicol dimetacrilato per il rilascio del sunitinib (SUT), un inibitore dei recettori ad attività tirosin chinasi, utilizzato nella terapia del cancro. Come la maggior parte dei farmaci antineoplastici, il SUT è caratterizzato da una ridotta biodisponibilità e da una ristretta finestra terapeutica. Al fine, quindi, di ridurre la tossicità sistemica legata all'impiego di tale farmaco, sono stati sintetizzati polimeri a memoria molecolare per il rilascio controllato del SUT. I materiali sono stati preparati mediante polimerizzazione in bulk, secondo l'approccio non covalente. Esperimenti di rebinding sono stati condotti per valutare l'effetto imprinting e la selettività del polimero nei confronti del farmaco e i risultati hanno evidenziato elevate proprietà di riconoscimento selettivo del MIP, a differenza del corrispondente polimero non improntato (NIP).

Studi di rilascio *in vitro* sono stati condotti in fluidi che mimano le condizioni gastrointestinali. È stato osservato come il NIP rilasci il SUT molto più velocemente rispetto al MIP. In particolare, il farmaco viene rilasciato dal NIP quasi completamente già nelle prime 6h (90%), al contrario, il MIP rilascia solo il 58% nello stesso arco di tempo raggiungendo il 76% dopo le 24h.

Infine, gli studi di citotossicità *in vitro* condotti su cellule di carcinoma mammario (MCF-7) hanno confermato il rilascio prolungato del farmaco da parte del MIP.

I risultati ottenuti dimostrano, quindi, la potenziale applicazione dei polimeri a memoria molecolare come sistemi per il rilascio controllato di farmaci.

Bibliografia

¹ Puoci, F. ; Cirillo, G.; Curcio, M.; Parisi, O.I.; Iemma, F.; Picci, N.; *Expert Opinion in Drug Delivery*, **2011**, 8(10), 1379.

CARBAZOLE DERIVATIVES AND ANALOGUES WITH INTERESTING PHARMACEUTICAL PROPRIETIES

Anna Caruso,^a Domenico Iacopetta,^a Francesco Puoci,^a Carmela Saturnino,^b Maria Stefania Sinicropi.^a

^a Dipartimento di Farmacia e Scienze della Salute e della Nutrizione, Università della Calabria, Via Pietro Bucci, Cap 87036, Arcavacata di Rende

^b Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Via Nazario Sauro, Cap 85100, Potenza

anna.caruso@unical.it

Carbazole derivatives and analogues, constitute an important class of heterocycles with interesting pharmaceutical properties.¹ In particular, several carbazoles are known for their potent antitumor, antibacterial, anti-Alzheimer, anti-inflammatory and anti-histaminic activities.² The introduction of functional groups at the carbazole scaffold has allowed to obtain new derivatives: 6-aryl, 3-acyl (or aroyl) and 9-alkyl-1,4-dimethyl-9*H*-carbazoles,¹ *N*-(1,4-dimethyl-9*H*-carbazol-3-yl) guanidines³ and *N*-(1,4-dimethyl-9*H*-carbazol-3-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamides (or ureas).⁴ Furthermore, pyrimido[5,4-*b*]carbazoles⁵, 1,4-dimethyl-9*H*-carbazol-3-yl-methylene-hydrazines⁶ and 3,5 indole derivatives⁷ have been studied as new analogues and benzofuro (or benzothieno) quinazolinones⁸ have been synthesized as carbazole bioisosters. Their biological properties have been assessed using several *in vitro* assays, for instance enzymatic or cell-based, and some of these compounds showed an interesting profile at sub-micromolar concentrations.

References

- ^{1a} Caruso, A.; Voisin-Chiret, A.S.; Lancelot, J.C.; Sinicropi, M.S.; Garofalo A.; Rault S.; *Molecules*, **2008**, *13*, 1312. ^{1b} Cresteil, T.; Rault, S.; Aubert, G.; Lancelot, J.C.; Caruso, A.; Lesnard, A.; **2012**, Demande FR N°1251491. ² Caruso, A.; Chimento, A.; El-Kashef, H.; Lancelot, J.C.; Panno, A.; Pezzi, V.; Saturnino, C.; Sinicropi, M.S.; Sirianni R.; Rault S.; *J.Enzym.Inhib.Med.Ch.*, **2012**, *27*, 609. ³ Caruso, A.; Sinicropi, M.S.; Lancelot, J.C.; El-Kashef, H.; Saturnino, C.; Aubert, G.; Ballandonne, C.; Lesnard, A.; Cresteil, T.; Dallemagne P.; Rault S.; *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, **2014**, *24*, 467. ⁴ Panno, A.; Sinicropi, M.S.; Caruso, A.; El-Kashef, H.; Lancelot, J.C.; Aubert, G.; Lesnard, A.; Cresteil T.; Rault S.; *J.HeterocyclicChem.*, **2014**, *51*, E294. ⁵ Caruso, A.; Lancelot, J.C.; El-Kashef, H.; Sinicropi, M.S.; Legay, R.; Lesnard A.; Rault, S.; *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10400. ⁶ Sinicropi M.S.; Lappano R.; Caruso A.; Santolla M.F.; Pisano A.; Rosano C.; Capasso A.; Panno A.; Lancelot J.C.; Rault S.; Saturnino C.; Maggolini M.; *Curr Top Med Chem.*, **2015**, *15*, 1035. ⁷ Sinicropi, M.S.; Caruso, A.; Conforti, F.; Marrelli, M.; El Kashef, H.; Lancelot, J.C.; Rault, S.; Statti, G.A.; Menichini F. *J.Enzym.Inhib.Med.Ch.*, **2009**, *24*, 1148. ⁸ Caruso, A.; Rizza, P.; Iacopetta, D.; Pellegrino, M.; Sinicropi, M.S.; Rault, S.; Lancelot, J.C.; El-Kashef, H.; Saturnino, C.; Lesnard, A.; Giordano, F.; Rochais, C.; Catalano, S.; Dallemagne, P.; Andò S.; *Eur.J.Med.Chem.*, **2016**, *107*, 275.

NUOVI DERIVATI N-TIOALCHILCARBAZOLICI: SINTESI E VAUTAZIONE DELL'ATTIVITA' ANTI-PROLIFERATIVA

Iacopetta Domenico,^a Randino Rosario,^b Caruso Anna,^a Ceramella Jessica,^a Muià Noemi,^a Puoci Francesco,^a Parisi Ortensia Ilaria,^a Plutino Maria Rosaria,^c Saturnino Carmela^d and Sinicropi Maria Stefania^a

^aDip di Farmacia e Scienze della Salute e della Nutrizione Università della Calabria, Arcavacata di Rende, Cosenza.

^bDip di Farmacia Univ degli Studi di Salerno, Fisciano, Salerno.

^cIstituto per lo Studio dei Nanomateriali Strutturati, ISMN – CNR, O.U. Palermo, c/o Dip. di ChiBioFarAm, Univ. Di Messina, Viale F. Stagno d'Alcontres 31, Vill. S. Agata, Messina.

^dDip di Scienze Univ degli Studi della Basilicata, Potenza

jessicaceramella@gmail.com

L'Ellipticina, alcaloide vegetale a struttura carbazolica, isolato dalle foglie della *Elliptica Ochrosia*, è nota per la sua marcata attività antitumorale, espletata attraverso diversi meccanismi, tra cui l'inibizione dell'enzima Topoisomerasi II. Tuttavia la presenza di effetti collaterali limita l'utilizzo dell'Ellipticina e di alcuni suoi derivati nella terapia clinica.¹ Per tali motivi, nel corso degli anni sono stati sintetizzati nuovi composti carbazolici, con lo scopo di ridurre gli effetti collaterali e migliorarne l'attività.

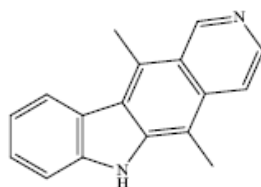


Figura 1. Struttura Ellipticina

Il presente lavoro è focalizzato sulla realizzazione di nuovi derivati N-tioalchilcarbazolici che presentano sull'azoto del nucleo carbazolico catene alchiliche a sette, otto e nove atomi di carbonio, legate ad un gruppo tiolico terminale, e diversi sostituenti sui carboni in posizione 1,4 e 6. Alcuni dei composti sintetizzati hanno dimostrato un'importante attività anti-proliferativa, dovuta all'induzione della via apoptotica intrinseca, conosciuta anche come via apoptotica mitocondriale, sulle linee tumorali mammarie MDA e MCF-7 e, in misura maggiore, sulle linee tumorali di cervice uterina HeLa ed endometriali Ishikawa. Il vantaggio principale di questi

composti va ricondotto all'assenza dell'effetto citotossico sulle linee non tumorali MCF-10a e 3T3-L1, rendendoli dei composti promettenti nella terapia anti-cancro. Questi composti carbazolicci saranno successivamente utilizzati nella preparazione di nanoparticelle colloidali di oro, Au-NP, presentando dei gruppi funzionali terminali -SH, adatti a fungere da agenti di *capping* per la stabilizzazione delle stesse. Tali sistemi nanostrutturati potrebbero presentare interessanti applicazioni in teranostica, nel drug delivery, o nella terapia fotodinamica dei tumori.

Bibliografia

¹Caruso A.; Iacopetta D.; Puoci F.; Cappello A. R.; Saturnino C.; Sinicropi M. S., "A Promising Scenario for Breast Cancer Treatment", *Mini Review in Medicinal Chemistry* 2016, 6, 630.

CONIUGATI POLIMERICI A BASE DI SERICINA PER IL RILASCIO DEL SUNITINIB

Ortensia Ilaria Parisi^a, Luca Scrivano^a, Domenico Iacopetta^a, Maria Stefania Sinicropi^a, Carmela Saturnino^b, Maria Rosaria Plutino^c, Pasquale Longo^d, Francesco Puoci^a.

^a Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, 87036 Rende (CS), Italy

^b Department of Sciences, University of Basilicata, Potenza, Italy

^c Institute for the Study of Nanostructured Materials, ISMN-CNR, O.U. Palermo, Department of ChiBioFarAm, University of Messina, Viale F. Stagno d'Alcontres 31, Vill. S. Agata, 98166 Messina, Italy

^d Department of Chemistry and Biology, University of Salerno, Fisciano (SA), Italy
ortensia.ilaria.parisi@unicl.it

La sericina (SER) è una proteina di origine naturale ampiamente utilizzata in campo farmaceutico per la preparazione di sistemi per il rilascio controllato di farmaci. Nel presente lavoro di ricerca, tale proteina è stata impiegata per la sintesi di coniugati biopolimerici per la veicolazione del sunitinib (SUT), mediante grafting radicalico, condotto in presenza della coppia redox acqua ossigenata/acido L-ascorbico. Il SUT è un farmaco antineoplastico, inibitore dei recettori ad attività tirosin chinasi, utilizzato nella terapia del cancro. La coniugazione del farmaco con la SER è stata effettuata allo scopo di superare le limitazioni legate alla ridotta biodisponibilità e scarsa permeabilità cellulare di tale agente terapeutico. Mediante tecnica SDS-PAGE è stato determinato il peso molecolare del coniugato ($50 \text{ kDa} < \text{Mw} < 75 \text{ kDa}$), mentre tramite analisi FT-IR e UV/Vis è stata confermata l'inserimento covalente del farmaco sulla catena polipeptidica. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato un incremento della biodisponibilità, raggiungendo valori pari al 74%, e della permeabilità cellulare, espressa come logaritmo del coefficiente di ripartizione $\log(K_p)$ determinato mediante l'utilizzo di modelli di membrana fosfolipidica. I risultati ottenuti si sono tradotti in una diminuzione di tre volte del valore di IC_{50} osservato negli studi *in vitro* di citotossicità effettuati su cellule di carcinoma mammario MCF-7.

Bibliografia

Scrivano, L.; Iacopetta, D.; Sinicropi, M.S.; Saturnino, C.; Longo, P.; Parisi O.I.; Puoci, F.; Synthesis of sericin-based conjugates by click chemistry: enhancement of sunitinib bioavailability and cell membrane permeation. *Drug Delivery*. 2017.