



# UNIVERSITÀ DI PISA

## CHIMICA FARMACEUTICA I

ARMANDO ROSSELLO

Academic year	2018/19
Course	FARMACIA
Code	035CC
Credits	9

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
CHIMICA FARMACEUTICA CHIM/08 I		LEZIONI	63	MARCO MACCHIA ARMANDO ROSSELLO

### Obiettivi di apprendimento

#### Conoscenze

Il corso si propone di fornire allo studente i concetti generali della Chimica Farmaceutica necessari a comprendere i processi di progettazione e sviluppo dei farmaci, nonché le relazioni tra struttura chimica ed attività biologica e l'influenza delle caratteristiche chimico-fisiche di un farmaco sui processi farmacocinetici e farmacodinamici.

In particolare il corso si propone di fornire le conoscenze sulla struttura, sulle relazioni struttura-attività e sul meccanismo d'azione di farmaci chemioterapici, antibiotici, ormoni steroidei, ipoglicemizzanti.

Per alcuni dei farmaci esaminati il corso prevede anche lo studio dei metodi sintetici utilizzati per il loro ottenimento.

#### Modalità di verifica delle conoscenze

L'esame finale consiste in una prova orale.

#### Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Per una migliore comprensione degli argomenti trattati sono necessarie conoscenze di base di Chimica Generale e Chimica Organica.

#### Programma (contenuti dell'insegnamento)

##### PROGRAMMA previsto per anno accademico 2017-2018

Ø

#### ØCONSIDERAZIONI GENERALI

Definizione della Chimica Farmaceutica. Cenni storici. Collegamenti con le altre discipline. Farmacopee e formulari (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica). Nomenclatura dei farmaci (Denominazioni comuni italiane). Definizione di un farmaco. Sviluppo di un farmaco. Indice terapeutico.

Ø

#### ØMETABOLISMO DEI FARMACI

Generalità sulla farmacocinetica e farmacodinamica. Assorbimento e deposito di un farmaco. Biotrasformazioni di fase I: ossidazioni e riduzioni microsomiali, ossidazioni non microsomiali, processi idrolitici. Biotrasformazioni di fase II: glucuronidazione, solfoconjugazione, metilazione, mercapturazione, coniugazione con aminoacidi. Escrezione.

#### ØFARMACI ANTIINFETTIVI

Antinfettivi Sistemici e topici: definizioni. Antisettici e chemioterapici. Disinfettanti. Azione -cida e -statica; indice chemioterapico. Distinzione tra antisettici organici ed inorganici. Antisettici organici. Tensioattivi. Generalità e classificazione. Tensioattivi non ionici: generalità. Tensioattivi anfolitici: generalità. Tensioattivi anionici: saponi (generalità, strutture generali); esteri solforici (generalità, LAURILSOLFATO SODICO; solfonati (generalità). Tensioattivi cationici: generalità, struttura generale, meccanismo di azione; BENZALCONIO CLORURO, CETILPIRIDINIO CLORURO, dequalinio cloruro (generalità). Antisettici vari. Etanolo (generalità, struttura). Isopropanolo, clorobutanol, alcol benzilico (generalità). Fenolo e coefficiente fenolico; cresolo, resorcina, eugenolo, timolo (generalità). PEROSSIDO DI IDROGENO (generalità e meccanismo di azione). IODIO, tintura di iodio, povidone iodio (generalità, meccanismo di azione). CLORO, IPOCLORITI (generalità e meccanismo di azione). Clorammina, cloramina T, Alazone (generalità, e meccanismo di azione). Aldeide formica e glutarica (generalità). Disinfettanti. Generalità. Esempi vari. Acido triclorocianurico (generalità e meccanismo di azione). Antinfettivi per uso topico e/o sistemico. Nitrofurani (generalità e struttura generale): nitrofurale (generalità), furazolidone (generalità), nifuratel (generalità).

NITROFURANTOINA (generalità, meccanismo di azione) Derivati del 5 nitro imidazolo: METRONIDAZOLO (generalità, meccanismo di azione, resistenza, biotrasformazioni); nimorazolo (generalità); tinidazolo (generalità).

#### ØFARMACI ANTIINFETTIVI SISTEMICI (CHEMOTERAPICI)

Generalità e classificazione. Meccanismi di azione (metaboliti e antimetaboliti).



# UNIVERSITÀ DI PISA

**Sulfamidici.** Generalità, cenni storici: dal prontosil rubrum (struttura) alla sulfanilamide (struttura). Meccanismo di azione e selettività dei sulfamidici. Resistenza. Proprietà e caratteristiche. Ricerca e sviluppo dei sulfamidici. Classificazione dei sulfamidici. Sulfamidici Sistemici classici (generalità), sulfapiridina (generalità), sulfatiazolo (generalità), SULFAMETILTIAZOLO (generalità). Sulfamidici Sistemici semiritardo (generalità), SULFADIAZINA (generalità, struttura). SULFAMETOSSAZOLO (generalità); Sulfamidici sistemici ritardo e ultraritardo (generalità), sulfadimetossina (generalità, struttura), sulfalene (generalità, struttura); Sulfamidici intestinali (generalità), nitrosulfatiazolo (generalità, struttura), italilsulfatiazolo (generalità, struttura), succinilsulfatiazolo (generalità, struttura); Metabolismo dei sulfamidici. Sintesi generale dei sulfamidici. SULFASALAZINA (salicilazosulfapiridina, generalità, struttura, meccanismo di azione, metabolismo). TRIMETOPRIM (generalità, struttura metabolismo e meccanismo di azione). COTRIMOSSAZOLO (generalità).

## Agenti antimicobatterici:

**Tubercolostatici.** Generalità. Antituberculari di I scelta: *ISONIAZIDE* (sintesi e metabolismo), *ETANBUTOLO*, *PIRAZINAMIDE*, *RIFAMPICINA*. Meccanismi di azione. Antituberculari di II scelta: *ACIDO para-AMMINOSALICILICO*, *STREPTOMICINA*, *CICLOSERINA*.

## Agenti antiprotozoarici:

**Antimalarici.** Generalità. Ciclo vitale del plasmodio. Alcaloidi della china: *CHININA* e derivati (*EUCHININA*, *ARISTOCHINA*). Antimalarici di sintesi: derivati 4-amminochinolina: RELAZIONE STRUTTURA-ATTIVITA', (*CLOROCHINA*); derivati della dell'8-amminochinolina: RELAZIONE STRUTTURA-ATTIVITA', (*PRIMACHINA*); derivati biguanidici (*PROGUANIL*, *CICLOGUANIL*); derivati pirimidinici (*PIRIMETAMINA*, *TRIMETOPRIM*). Meccanismi di azione. Relazioni strutturali. Nuovi orientamenti (*MEFLOCHINA*).

## Derivati chinolonici.

*ACIDO NALIDIXICO*. Chinoloni: NORFLOXACINA, CIPROFLOXACINA. OFLOXACINA, LEVOFLOXACINA.

**Agenti antifungini.** Generalità. Antifungini topici e sistemici. Bersagli biochimici per antifungini. Azoli: generalità, strutture generali e meccanismo di azione; CLOTRIMAZOLO (generalità, sintesi), MICONAZOLO (generalità), ECONAZOLO (generalità), ISOCONAZOLO (generalità), FENTICONAZOLO (generalità), KETOCONAZOLO (generalità), itraconazolo (generalità), fluconazolo (generalità). Derivati allilamminici (generalità, meccanismo di azione); naftifina (generalità, struttura), terbinafina (generalità), tolnaftato (generalità, struttura). Farmaci polienici (generalità); nistatina, amfotericina B (generalità, conoscenze generali sulle strutture, meccanismo di azione). Flucitosina (generalità, struttura e meccanismo di azione). Caspofungina: generalità, conoscenze generali sulla struttura e meccanismo di azione. Griseofulvina (generalità, struttura e meccanismo di azione).

## ØCHEMIOTERAPIA ANTINEOPLASTICA

Considerazioni generali.

### Farmaci alchilanti.

Generalità e meccanismo di azione. Derivati di-(beta-cloroetil)amminici: CLORMETINA, CLORAMBUCILE, MELFALAN, ESTRAMUSTINA, CICLOFOSFAMIDE, IFOSFAMIDE.

Nitrosouree: CARMUSTINA, LOMUSTINA e derivati (FOTEMUSTINE). Meccanismo di azione. Derivati aziridinici: TIOTEPANA. Dimesilossi derivati: BUSULFANO. Complessi del Platino: Cis-PLATINO.

### Antimetaboliti.

Considerazioni generali. AMILOPTERINA, METOTREXATO e analoghi (PEMETREXED, RALTITREXED), ACIDO FOLINICO. FLUOROURACILE. FLOSSURIDINA. MERCAPTOPURINA. TIOGUANINA. CITARABINA (ara-C), VIDARABINA (ara-A) e C-ara-A. 5'-Desossiderativi. GEMCITABINA. FLUDARABINA FOSFATO.

### Antimitotici

Alcaloidi della vinca: vincristina, vinblastina. Taxani: paclitaxel, docetaxel.

### Terapie innovative.

Immunostimolanti (INTERFERONI). Anticorpi monoclonali (CETUXIMAB, INFILIXIMAB). Inibitori della Topoisomerasi I (CAMTOTECINA, IRINOTECAN, TOPOTECAN). Inibitori della Tirozin-chinasi (GEFITINIB).

## ØANTIVIRALI

Generalità. Cenni sui virus. INTERFERONE. Induttori di interferone: polinucleotidi (POLI I:C).

AMANTADINA e RIMANTADINA. Antimetaboliti analoghi di nucleosidi: ACICLOVIR, GANCICLOVIR, CITARABINA, IDOXURIDINA, TRIFLURIDINA, RIBAVIRINA (VIRAZOLO). Non nucleosidici: FOSCARNET. HIV e AIDS: generalità. Farmaci Anti-AIDS inibitori nucleosidici della transcrittasi inversa: ZIDOVUDINA (AZT) (cenni su Zalcitabina, Stavudina, Lamivudina, Didanosina). Inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa: generalità e meccanismo d'azione, NEVIRAPINA. Farmaci Anti-AIDS inibitori delle proteasi: generalità e meccanismo d'azione.

## ØFARMACI IPOGLICEMIZZANTI

Considerazioni generali. INSULINA e insuline. Insulina "umana" semisintetica e biosintetica. Insulina glargina.

### Iopglcemizzanti di sintesi:

Considerazioni generali e meccanismo di azione. Arilsulfoniluree: metodo generale di sintesi (TOLBUTAMIDE, CLORPROPAMIDE, GLIBENCLAMIDE). Derivati biguanidici: metodo generale di sintesi (METFORMINA, FENFORMINA). Tiazolidindioni (PIOGLITAZONE).

## ØANTIBIOTICI

**Antibiotici.** Generalità. Azione battericida, azione batteriostatica. Resistenza. Classificazione degli antibiotici in base al meccanismo di azione. **Antibiotici inibitori della sintesi della parete cellulare batterica** (generalità). **Antibiotici beta-lattamici**(generalità). Penicilline. Cenni storici, generalità. PENICILLINA G (generalità). Meccanismo di azione penicilline. Resistenza. ACIDO PENICILLOICO (generalità). Analoghi penicillina G e relazione struttura attività. Acido 6-AMMINOPENICILLANICO (6-APA, generalità). Penicilline semisintetiche e penicilline biosintetiche (generalità, sintesi). Suddivisione delle penicilline in base a velocità di assorbimento, biodisponibilità orale e spettro di azione (generalità). Penicillina G e forme ritardo della penicillina G (generalità), benzatina benzilpenicillina (generalità). Penicilline naturali somministrabili per via orale (generalità): FENOSSIMETILPENICILLINA (generalità e meccanismo stabilità anello beta-lattamico in ambiente acido). Penicilline resistenti alle beta-lattamasi (generalità, meccanismo):METICILLINA (generalità), OXACILLINA (generalità), CLOXACILLINA (generalità), DICLOXACILLINA (generalità, struttura). Penicilline ad ampio spettro di azione (generalità): AMPICILLINA (generalità), AMOXICILLINA (generalità). Penicilline Antipseudomonas: carbenicillina (generalità), sulbenicillina (generalità), ticarcillina (generalità), azlocillina (generalità), mezlocillina (generalità), piperacillina (generalità). Inibitori delle beta-lattamasi (generalità, meccanismo di azione): ACIDO CLAVULANICO (generalità), sulbactam (generalità), tazobactam (generalità). Associazioni penicilline e inibitori delle beta-lattamasi (generalità). **Cefalosporine.** Cenni storici, generalità e meccanismo di azione. Resistenza. CEFALOSPORINA C (generalità, struttura). Acido 7-AMINOCEFALOSPORANICO (7-ACA, generalità, sintesi), analoghi della cefalosporina C (generalità). Sintesi generale delle cefalosporine. Dalla cefalosporina C alle cefalosporine di I, II, III e IV generazione. Cefalosporine di I generazione (generalità):



# UNIVERSITÀ DI PISA

CEFALOTINA (generalità), cefazolina (generalità), CEFALEXINA (generalità), CEFACLOR (generalità). Cefalosporine di II generazione (generalità): CEFAMANDOLO (generalità), CEFOTAXIMA (generalità), CEFUROXIMA (generalità). Cefamicina C (generalità). Cefalosporine di III generazione (generalità): cefotaxima (generalità), ceftriaxone (generalità), cefixima (generalità). Cefalosporine di IV generazione (generalità): cefepima (generalità). La maggiore stabilità delle cefalosporine in ambiente acido rispetto alle penicilline. Latamoxef (generalità). **Carbapenemi**: generalità, meccanismo come antibiotici inibitori della sintesi del peptidoglicano, resistenza. Tienamicina (generalità, struttura), IMIPENEM (generalità), ertapenem (generalità). **Monobactami**: generalità, meccanismo di azione, resistenza. Aztreonam (generalità). **Inibitori della sintesi del peptidoglicano non beta-lattamici** (generalità). Vancomicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura, meccanismo di azione, resistenza), teicoplanina (generalità, conoscenze generali sulla struttura, meccanismo di azione, resistenza). **Antibiotici inibitori della sintesi proteica** (generalità). Antibiotici che si legano al ribosoma batterico: generalità, meccanismo di azione. **Macrolidi** (generalità, conoscenze generali sulla struttura, meccanismo di azione, resistenza): eritromicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), claritromicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), azitromicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura). **Amfenicoli** (generalità, meccanismo di azione): CLORAMFENICOLO (generalità, resistenza); TIAMFENICOLO (generalità). **Tetracicline** (generalità, struttura generale, meccanismo di azione, resistenza): CLORTETRACICLINA (generalità), TETRACICLINA (ambramicina, generalità, struttura), doxicillina (generalità); minociclina (generalità). **Aminoglicosidi** (generalità, aminocicloti e conoscenze generali sulla struttura, meccanismo di azione, resistenza); gentamicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), tobramicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), neomicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), paromicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), streptomicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), spectinomicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura). **Inibitori della sintesi degli acidi nucleici** (generalità). **Amsacrine e rifamicine** (generalità, conoscenze generali sulle strutture, meccanismo di azione, resistenza). Dalla rifamicina B, alla S, alla SV (generalità, conoscenze generali sulle strutture). Rifampicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), rifabutina (generalità, conoscenze generali sulla struttura). rifamixina (generalità, conoscenze generali sulla struttura). Composti a struttura peptidica inibitori della sintesi della parete cellulare batterica (generalità). **Bacitracina A** (generalità, conoscenze generali sulla struttura, meccanismo di azione, resistenza). Composti a struttura polipeptidica che interferiscono con la funzione della membrana cellulare batterica (generalità). **Polimixine** (generalità, conoscenze generali sulle strutture, meccanismo di azione, resistenza).

## Antibiotici antineoplastici.

Generalità. Antracicline: DAUNORUBICINA, DOXORUBICINA, EPIRUBICINA, IDARUBICINA.

## ØORMONI STEROIDEI.

Considerazioni generali. Struttura chimica e nomenclatura. Materie prime (COLESTEROLO, SITOSTEROLO, ACIDI BILIARI) e cenni generali sulla sintesi.

### Androgeni.

Generalità. ANDROSTERONE. TESTOSTERONE (sintesi dal colesterolo) e suoi esteri. METILTESTOSTERONE.

### Anabolizzanti.

Generalità. NANDROLONE.

### Estrogeni.

Generalità. ESTRONE. ESTRADIOLO. ESTROIOLO. ETINILESTRADIOLO. MESTRANOLO.

Cenni sugli estrogeni sintetici: DIETILSTILBESTROLO.

### Antiestrogeni:

TAMOXIFENE.

### Progestinici.

Generalità. PROGESTERONE. MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO. ETISTERONE. NORETISTERONE. NORGESTREL. Cenni sugli anticoncezionali.

### Corticosteroidi.

Generalità. Glicocorticoidi: IDROCORTISONE, CORTISONE, PREDNISOLONE, PREDNISONE, TRIAMCINOLONE, DESAMETASONE, BETAMETASONE, METIL-PREDMISOLONE. Mineralcorticoidi: DESOSSICORTONE, ALDOSTERONE. Ormoni sessuali: cenni.

Dei farmaci indicati in MAIUSCOLO è richiesta la conoscenza della struttura, di quelli in **corsivo** è richiesta anche la conoscenza della sintesi o del metodo di ottenimento

## Bibliografia e materiale didattico

Il programma previsto può non essere lo stesso di quello svolto. La frequenza alle lezioni è obbligatoria e consigliata. Il materiale didattico sarà messo a disposizione nelle forme, modi e tempi ritenuti migliori per una buona efficacia didattica. I libri di testo sono di corredo alla preparazione dello studente. Le eventuali diapositive o materiale utilizzato a lezione non sostituiscono i libri di testo.

## Modalità d'esame

L'esame finale consiste in una prova orale.