



UNIVERSITÀ DI PISA

CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I

MARCO MACCHIA

Anno accademico

2019/20

CdS

CHIMICA E TECNOLOGIA

FARMACEUTICHE

Codice

022CC

CFU

6

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I	CHIM/08	LEZIONI	42	MARCO MACCHIA CLEMENTINA MANERA

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Fondamenti della chimica farmaceutica. Il settore farmaceutico e le sue caratteristiche. Il cammino di un farmaco: fasi della ricerca e dello sviluppo farmaceutico. La chimica farmaceutica nel cammino del farmaco. Il brevetto farmaceutico ed i farmaci generici. Definizione della Chimica Farmaceutica. L'evoluzione della chimica farmaceutica nella ricerca farmaceutica. Le metodologie e le tecnologie avanzate nella chimica farmaceutica. Nomenclatura dei farmaci. Indice terapeutico. ADME e biodisponibilità.

Metabolismo. Generalità. Biotrasformazioni, classificazione delle biotrasformazioni. Reazioni di fase I, II, III.

Farmaci 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, struttura generale e sintesi generale. Tensioattivi anfotici: generalità, struttura generale. Tensioattivi anionici: saponi (generalità, strutture generali); esteri solforici (generalità, struttura generale, sintesi), laurilsolfato sodico (generalità, struttura); solfonati (generalità, struttura generale). Tensioattivi cationici: generalità, struttura generale, meccanismo di azione; benzalconio cloruro (generalità, struttura), cetilpiridinio cloruro (generalità), dequalinio cloruro (generalità). **Antisettici vari.** Etanolo (generalità, struttura). Isopropanolo, clorobutanolo, alcol benzilico (generalità, strutture). Fenolo e coefficiente fenolico; cresolo, resorcina, eugenolo, timolo (generalità, strutture). Perossido di idrogeno (generalità, struttura e meccanismo di azione). Iodio, tintura di iodio, povidone iodio (generalità, strutture, meccanismo di azione). Cloro, ipocloriti (generalità, struttura e meccanismo di azione). Clorammine, clorammina T (generalità e meccanismo di azione), Alazone (generalità e meccanismo di azione). Argento e derivati (generalità). Aldeide formica e glutarica (generalità, strutture). **Disinfettanti.** Generalità. Esempi vari. Acido triclorocianurico (generalità, struttura e meccanismo di azione). **Antinfettivi per uso topico e/o sistemico.** Nitrofurani (generalità e struttura generale): nitrofurale (generalità), furazolidone (generalità), nifuratel (generalità). Nitrofurantoina (generalità, struttura, meccanismo di azione) Derivati del 5 nitro imidazolo: metronidazolo (generalità, struttura, meccanismo di azione, resistenza, biotrasformazioni); nimorazolo (generalità); tinidazolo (generalità). **Agenti antifungini.** Generalità. Antifungini topici e sistemici. Bersagli biochimici per antifungini. Azoli: generalità, strutture generali e meccanismo di azione; clotrimazolo (generalità, struttura), miconazolo (generalità, struttura), econazolo (generalità), isoconazolo (generalità), fenticonazolo (generalità), ketoconazolo (generalità, struttura), itraconazolo (generalità), fluconazolo (generalità, struttura). Derivati allilamminici (generalità, meccanismo di azione); naftifina (generalità), terbinafina (generalità), tolnaftato (generalità). 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, meccanismo di azione). **Farmaci antibatterici (generalità). Sulfamidici.** Generalità, cenni storici: dal prontosiil 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). Sulfametossazolo (generalità, struttura); Sulfamidici sistemici ritardo e ultraritardo (generalità), sulfadimetossina (generalità), sulfalene (generalità); Sulfamidici intestinali (generalità), nitrosulfatiazolo (generalità), ftalilsulfatiazolo (generalità), succinilsulfatiazolo (generalità); Metabolismo dei sulfamidici. Sulfasalazina (salicilazosulfapiridina, generalità, struttura, meccanismo di azione). Trimetoprim (generalità, struttura, sintesi, metabolismo e meccanismo di azione). Cotrimossazolo (generalità). **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, struttura). Meccanismo di azione penicilline. Resistenza. Acido penicilloico (generalità, struttura). Analoghi penicillina G e relazione struttura attività. Acido 6-aminopenicillanico (6-APA, generalità, struttura). 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, struttura e meccanismo stabilità anello beta-lattamico in ambiente acido). Penicilline resistenti alle beta-lattamasi (generalità, meccanismo): meticillina (generalità, struttura), oxacillina (generalità), cloxacillina (generalità), dicloxacillina (generalità). Penicilline ad ampio spettro di azione (generalità): ampicillina (generalità, struttura), amoxicillina (generalità, struttura). 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, struttura), sulbactam (generalità), tazobactam

UNIVERSITÀ DI PISA

(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, struttura), 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): cefalotina (generalità, struttura), cefazolina (generalità), cefalexina (generalità, struttura), cefaclor (generalità, struttura). Cefalosporine di II generazione (generalità): cefamandolo (generalità), cefoxitina (generalità, struttura), cefuroxima (generalità, struttura). Cefamicina C (generalità). Cefalosporine di III generazione (generalità): cefotaxima (generalità, struttura), 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, struttura), ertapenem (generalità). **Monobactami**: generalità, meccanismo di azione, resistenza. Aztreonam (generalità). **Inibitori della sintesi del peptidoglicano non beta-lattamici** (generalità). Cicloserina (generalità, meccanismo di azione, resistenza). 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), eritromicina stearato e eritromicina lattobionato (generalità, conoscenze generali sulla struttura), claritromicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), azitromicina (generalità, conoscenze generali sulla struttura). **Amfenicoli** (generalità, meccanismo di azione): cloramfenicolo (generalità, struttura, resistenza); tiamfenicolo (generalità, struttura). **Tetracicline** (generalità, struttura generale, meccanismo di azione, resistenza): clortetraciclina (generalità, struttura), tetraciclina (ambramicina, generalità, struttura), doxiciclina (generalità, struttura); minociclina (generalità, struttura). **Aminoglicosidi** (generalità, aminociclitoli 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), streptomina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), spectinomina (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). **Le resistenze Batteriche** **Antisettici urinari** (generalità). **Derivati del nitrofurano** (vedi sopra). Nitrofurantoina (vedi sopra). Nifuratel (vedi sopra). **Derivati chinolonici** (generalità) struttura generale, relazione struttura-attività, meccanismo d'azione). Derivati chinolonici di prima generazione (conoscenze generali sulle strutture): acido nalidissico (generalità, struttura, sintesi). Derivati chinolonici di seconda generazione (conoscenze generali sulle strutture). Derivati chinolonici di terza generazione (conoscenze generali sulle strutture). Derivati chinolonici di quarta generazione (conoscenze generali sulle strutture). **Tuberculostatici** (Generalità). Isoniazide (generalità, struttura, sintesi, biotrasformazione, meccanismo d'azione). pirazinamide (generalità, struttura). Etionamide (generalità, struttura, meccanismo d'azione). Protonamide (generalità, struttura). Etambutolo (generalità, struttura, meccanismo d'azione). Trattamento delle forme di tubercolosi multiresistenti. **Antiprotozoari** (generalità). **Antimalarici** (generalità). Ciclo riproduttivo del plasmodio. Plasmodium malariae, vivax, ovale, falciparum. Classificazioni dei farmaci. Alcaloidi della china (Generalità, struttura generale). Cloroquina (generalità, struttura, meccanismo d'azione). Idrossicloroquina (generalità, struttura). Mefloquina (generalità, struttura, meccanismo d'azione). Derivati della 8-amminochinolina (generalità). Primachina (generalità, struttura, meccanismo d'azione). Derivati biguanidici (generalità, strutture generali). Proguanil (generalità, struttura, meccanismo d'azione). Derivati pirimidinici (generalità, struttura generale) pirimetamina (generalità, struttura, meccanismo d'azione), associazione con sulfamidici. Artemisinine (generalità, meccanismo d'azione). **Farmaci Anticancro. Il Cancro**. Definizioni, generalità. Cause del cancro: chimiche, virali, radioterapia e chemioterapia. I difetti genetici che causano il cancro: i proto-oncogeni e gli oncogeni. Le conseguenze dei difetti genetici: a) vie di trasduzione del segnale alterate; b) insensibilità ai segnali inibitori della crescita; c) alterazioni nella regolazione del ciclo cellulare, cicline e chinasi ciclina-dipendenti; d) evasione dalla morte cellulare programmata (apoptosi); e) divisione cellulare illimitata, telomeri e telomerasi; f) capacità di sviluppare nuovi vasi sanguigni (angiogenesi); g) invasione di tessuto e metastasi. Terapia del cancro: chirurgia, radioterapia, chemioterapia. Chemioterapia (generalità). La resistenza (intrinseca ed acquisita). **Farmaci che agiscono direttamente sugli acidi nucleici** (generalità). **Agenti intercalanti** (generalità, meccanismo di azione). Antracicline (generalità): doxorubicina (generalità, struttura), epirubicina (generalità, struttura), daunorubicina (generalità, struttura), idarubicina (generalità, struttura), meccanismo di azione. Mitoxantrone (generalità, struttura e meccanismo di azione). **Agenti non intercalanti che inibiscono l'azione delle topoisomerasi sul DNA** (generalità): etoposide (generalità, conoscenze generali sulla struttura), teniposide (generalità, conoscenze generali sulla struttura), meccanismo di azione. **Camptotecine** (generalità): camptotecina (generalità, conoscenze generali sulla struttura), topotecan (generalità, conoscenze generali sulla struttura), irinotecan (generalità, conoscenze generali sulla struttura, meccanismo di azione). **Agenti alchilanti e metallanti** (generalità). Mostarde azotate (generalità, struttura generale); classificazione alchilanti e strutture generali; Meccanismo di azione; clormetina (generalità, struttura e sintesi), melfalan (generalità, struttura), estramustina (generalità), clorambucile (generalità, struttura e sintesi), ciclofosfamide (generalità, struttura, meccanismo di azione), ifosfamide (generalità, struttura). Derivati aziridinici: tiotepa (generalità, struttura). Agenti metallanti (generalità). Cisplatino (generalità, struttura e meccanismo di azione), oxaliplatino (generalità), carboplatino (generalità). Nitrosouree (generalità, strutture generali): carmustina (generalità, struttura), meccanismo di azione. **Farmaci che agiscono su enzimi: gli antimetaboliti** (generalità). **Inibitori della diidrofolato** **reduccasi** (generalità, meccanismo di azione): metotressato (generalità, struttura). **Inibitori della timidilato sintetasi** (generalità, meccanismo di azione): 5-fluorouracile (generalità, struttura e meccanismo di azione), capecitabina (generalità, e meccanismo di azione). **Inibitori della DNA polimerasi** (generalità, meccanismo di azione): citarabina (generalità, struttura e meccanismo), gemcitabina (generalità, struttura e meccanismo), fludarabina (generalità, struttura e meccanismo). Antagonisti purinici (generalità, meccanismo di azione): 6-mercaptapurina (generalità), 6-tioguanina (generalità). **Terapie a base di ormoni** (generalità). Antiestrogeni (generalità, meccanismo di azione): tamoxifene (generalità, struttura), toremifene (generalità, struttura), fulvestrant (generalità, conoscenze generali sulla struttura). Antiandrogeni: generalità su flutamide e ciproterone acetato. **Inibitori dell'aromatasi** (generalità e meccanismo di azione): anastrozolo (generalità), letrozolo (generalità). Farmaci che agiscono sulle proteine strutturali (generalità). **Agenti inibitori della polimerizzazione della tubulina** (generalità, meccanismo di azione). Alcaloidi della Vinca (vinorelbina, vincristina, vinblastina, generalità), podofilottossina (generalità). **Agenti inibitori della depolimerizzazione della tubulina** (generalità, meccanismo di azione). Paclitaxel e docetaxel (generalità, conoscenze generali sulla struttura).



UNIVERSITÀ DI PISA

Inibitori delle vie di trasduzione di segnale (generalità). **Inibitori delle protein chinasi** (generalità, meccanismo di azione): Gefitinib (generalità, struttura), Lapatinib (generalità), imatinib (generalità), nilotinib e dasatinib (generalità), sunitinib (generalità), sorafenib (generalità). **Farmaci Biologici**: dal DNA ricombinante agli anticorpi monoclonali. **Anticorpi Monoclonali** (generalità, coniugati e "nudi"): Ibritumomab, Tositumomab (generalità); Gemtuzumab (generalità); Trastuzumab, Alemtuzumab, Rituximab, Cetuximab, Bevacizumab (generalità). **Farmaci Antivirali**. Virus e malattie virali (generalità). La struttura dei virus. Il ciclo replicativo dei virus. La vaccinazione e meccanismo dei vaccini. Farmaci antivirali (generalità). **Farmaci antivirali contro virus a DNA** (generalità). **Inibitori della DNA polimerasi virale** (generalità, meccanismo di azione). Aciclovir (generalità, struttura e meccanismo di azione), valaciclovir (generalità, struttura e meccanismo di azione), ganciclovir (generalità, struttura e meccanismo di azione), valganciclovir (generalità, struttura e meccanismo di azione), penciclovir (generalità, struttura e meccanismo di azione), cidofovir (generalità, e meccanismo di azione). Idossuridina (generalità, struttura e meccanismo di azione). Trifluridina (generalità, struttura e meccanismo di azione). Foscarnet (generalità, struttura e meccanismo di azione). **Farmaci antivirali contro virus a RNA** (generalità). Struttura e ciclo replicativo dell'HIV. **Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)**, generalità e meccanismo di azione). AZT (generalità, struttura e meccanismo di azione), didanosina (generalità, struttura e meccanismo di azione), lamivudina (generalità), emtricitabina (generalità), abacavir (generalità), stavudina (generalità). Adefovir e Tenofovir disoproxil (generalità e meccanismo). **Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)**, generalità e meccanismo di azione). Nevirapina (generalità, struttura), efavirenz (generalità, struttura). **Inibitori della proteasi** (generalità e meccanismo di azione). Saquinavir, ritonavir e indinavir (generalità, concetti generali sulle strutture), lopinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir (generalità, concetti generali sulle strutture). **Inibitori dell'integrasi virale** (generalità e meccanismo di azione). Raltegravir (generalità, concetti generali sulla struttura e meccanismo di azione). **Farmaci antivirali contro virus a DNA** (generalità). Virus dell'influenza (generalità). Ciclo replicativo del virus dell'influenza (generalità e enzima neuraminidasi). Adamantani e amantadina (generalità). **Inibitori della neuraminidasi** (generalità e meccanismo di azione). Zanamivir (generalità, conoscenze generali sulla struttura e meccanismo di azione). Analoghi carbociclici: oseltamivir (generalità, conoscenze generali sulla struttura e meccanismo di azione). **Agenti antivirali ad ampio spettro** (generalità). Ribavirina (generalità e meccanismo di azione). Interferoni (generalità): alfa, beta e gamma interferoni (generalità, meccanismo di azione). **Agenti antivirali per Epatite C**. Sofosbuvir (generalità e meccanismo di azione). **Ipoglicemizzanti**. Ormoni coinvolti nel metabolismo glucidico (generalità). Insulina (generalità, formazione, biosintesi, insuline di varie specie animali). Preparazioni di insulina: Insulina ad azione rapida, intermedia, ultralenta, Lispro, Aspart, Glargina, Glulisina. Ipoglicemizzanti orali (generalità). Sulfaniluree di prima e seconda generazione (conoscenze generali sulle strutture meccanismo d'azione). Biguanidi (conoscenze generali sulle strutture meccanismo d'azione). Glitazoni (conoscenze generali sulle strutture meccanismo d'azione), Glinidi (conoscenze generali sulle strutture meccanismo d'azione) acarbosio (generalità, meccanismo d'azione). Cenni su agonisti del recettore del GLP-1, ormone incretinico. **Ormoni steroidei**. Ghiandola surrenale: ormoni liposolubili e idrosolubili Struttura del colesterolo, stereochimica degli steroidi, Mineralcorticoidi (generalità, meccanismo d'azione), Glicocorticoidi (conoscenze generali sulle strutture, meccanismo d'azione, relazione struttura attività) corticosteroidi topici (generalità, strutture generali).

Bibliografia e materiale didattico

Testi consigliati

G. Greco. Farmaci Antibatterici. 2009, Loghia, Napoli.

G.L. Patrick. Chimica farmaceutica (III Edizione). 2015, EdiSES, Napoli

T.L. Lemke, D.A. Williams. Foye's Principi di Chimica Farmaceutica. Sesta Edizione Italiana, 2014, Piccin Editore, Padova.

Modalità d'esame

Orale

Ultimo aggiornamento 18/12/2019 15:50