UNIVERSITÀ DI PISA

CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I

ARMANDO ROSSELLO

Anno accademico	2022/23
CdS	FARMACIA
Codice	297CC
CFU	9

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I	CHIM/08	LEZIONI	63	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 anno accademico 2022-2023

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. Farmaci generici o equivalenti (generalità).

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, solfoconiugazione, metilazione, mercapturazione, coniugazione con amminoacidi. 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 (generalità), dequalinio cloruro (generalità). Antisettici vari. Etanolo (generalità, struttura). Isopropanolo, clorobutanolo, 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). Clorammine, 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 (CHEMIOTERAPICI)

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

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), ftalilsulfatiazolo (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. Antitubercolari di I scelta: ISONIAZIDE (sintesi e metabolismo), ETANBUTOLO, PIRAZINAMIDE, RIFAMPICINA. Meccanismi di azione. Antitubercolari 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, SPARFLOXACINA, GEMIFLOXACINA, MOXIFLOXACINA BESIFLOXACINA.

Agenti antifungini. Generalità. Antifungini topici e sistemici. Bersagli biochimici per antifungini. Azoli: generalità, strutture generali e meccanismo di azione; CLOTRIMAZOLO (generalità), MICONAZOLO (generalità e sintesi), ECONAZOLO (generalità), ISOCONAZOLO (generalità), FENTICONAZOLO (generalità), KETOCONAZOLO (generalità), ITRACONAZOLO (generalità e sintesi), 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 e meccanismo di azione).

Ø**CHEMIOTERAPIA ANTINEOPLASTICA (**Considerazioni generali)

Farmaci alchilanti.

Generalità, classi e meccanismo di azione. Derivati di-(beta-cloroetil)amminici: CLORMETINA, CLORAMBUCILE, MELFALAN, ESTRAMUSTINA, CICLOFOSFAMIDE, IFOSFAMIDE, Alchilsolfonati (BUSULFAN), Triazeni (TEMOZOLAMIDE). Antibiotici (MITOMICINA C), Derivati aziridinici (TIOTEPA), Nitrosouree: CARMUSTINA, LOMUSTINA e derivati (FOTEMUSTINA). Meccanismo di azione. Derivati aziridinici: TIOTEPA. Complessi del Platino: Cis-PLATINO.

Antimetaboliti.

Considerazioni generali. AMINOPTERINA, METOTREXATO, LEUCOVORINA e analoghi (PEMETREXED, RALTITREXED, NOLATREXED, ZD9331), ACIDO FOLINICO.

FLUOROURACILE. FLOSSURIDINA. MERCAPTOPURINA. TIOGUANINA. CITARABINA (ara-C), VIDARABINA (ara-A). 5'-Desossiderivati. GEMCITABINA. FLUDARABINA FOSFATO.

Antimitotici

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

Antibiotici antineoplastici.

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

Terapie innovative.

Immunostimolanti (INTERFERONI). Anticorpi monoclonali (Cetuximab, Matuzumab, Panitumumab, Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab). Inibitori di Chinasi: IMATINIB, ERLOTINIB, GEFITINIB BORTEZOMIB, SORAFENIB, SUNITINIB). Inibitori della Topoisomerasi I (CAMTOTECINA,IRINOTECAN, TOPOTECAN).

Ø**ANTIVIRALI**

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 (SAQUINAVIR, RITONAVIR, INDINAVIR, NELFINAVIR, AMPRENAVIR, LOPINAVIR). FARMACI ANTIVIRALI ANTIINFLUENZALI: AMANTADINA, RIMANTADINA, OSELTAMIVIR, ZANAMIVIR. Emergenza SARS-Cov-2: il virus, l'infezione, la profilassi e nuovi trattamenti farmacologici con antivirali sintetici (REMDESIVIR, MOLNUPIRAVIR). Interferoni (IFN-alfa, INF-beta, INF-gamma); INDUTTORI di interferone: POLINUCLEOTIDI POLI I:C.

Ø**FARMACI IPOGLICEMIZZANTI**

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

Ipoglicemizzanti di sintesi:

Considerazioni generali e meccanismo di azione. INSULINO SECRETORI. Arilsulfoniluree: metodo generale di sintesi (TOLBUTAMIDE, CLORPROPAMIDE, GLIBENCLAMIDE). Glinidi (MEGLITINIDE; REPAGLINIDE; MITIGLINIDE ; NATEGLINIDE). iNSULINO SENSIBILIZZANTI: Derivati biguadinici: metodo generale di sintesi (METFORMINA, FENFORMINA). Tiazolidindioni (PIOGLITAZONE). Inibitori della ?-GLUCOSIDASI: meccanismo di azione. ACARBOSIO. Meccanismi delle INCRETENE Ipoglicemizzanti che agiscono con il sistema delle incretine. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e Glucose-dependent insulinotropic polypeptide meccanismi di azione. Uso terapia sostitutiva. Incretino mimici: EXENATIDE, LIRAGLUTIDE. INIBITORI della proteasi DPP-4 (Dipeptidil peptidasi-4) meccanismo di azione della DDP-4 meccanismi di azione ed indicazioni sugli inibitori. SITAGLIPTIN, VILDAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN.

Ø**ANTIBIOTICI**

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): CEFALOTINA (generalità), cefazolina (generalità), CEFALEXINA (generalità), CEFACLOR (generalità). Cefalosporine di II generazione (generalità): CEFAMANDOLO (generalità), CEFOXITINA (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), 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, resistenza); TIAMFENICOLO (generalità). **Tetracicline** (generalità, struttura generale, meccanismo di azione, resistenza): CLORTETRACICLINA (generalità), TETRACICLINA (ambramicina, generalità, struttura), doxicillina (generalità,); minociclina (generalità). **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), 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).

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. ESTRIOLO. 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.

Note al Programma

Programma consultivo svolto durante anno AA 2022-2023 (aggiornato al 31/12/2022)

Il materiale aggiornato delle lezioni svolte complete con strutture e sintesi dei principali farmaci è reperibile su https://moodle.farm.unipi.it/

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.

Testi raccomandati: FOYE'S: PRINCIPI DI CHIMICA FARMACEUTICA ; Ed. PICCIN PADOVA V Edizione 2014; A.BURGER: THE BASIC OF MEDICINAL CHEMISTRY; INTERSCIENCE Ed. New York GRAHAM L. PATRICK: Introduzione alla Chimica farmaceutica; EdiSES Napoli G.GRECO: lezioni di chimica farmaceutica e tossicologica I G.GRECO: Farmacocinetica e Farmacodinamica su Basi Chimico-Fisiche LOGHIA PUBLISHING & RESEARCH. G. Greco. Farmaci Antibatterici. 2009, Loghìa, Napoli.

UNIVERSITÀ DI PISA

Modalità d'esame

L’esame finale consiste in una prova orale.

Ultimo aggiornamento 09/04/2023 10:59