

Anno Accademico 2013-2014

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

Facolta' di Farmacia

Prof. Giuseppe Campiani

Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

Inizio corso 8-Ottobre-2013

Il corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I e' suddiviso in due parti: una parte generale ed una parte sistematica. La parte introduttiva generale e' di fondamentale importanza, e' propedeutica per entrambi i corsi di chimica farmaceutica, e discute degli aspetti fondamentali relativi alle proprieta' dinamiche e cinetiche dei farmaci. La parte sistematica si interessa di specifiche classi di farmaci

Programma del corso:

1. Chimica Farmaceutica Generale

1a. Sistemi recettoriali (GPCRs, canali, sistemi recettoriali vari): struttura, relazione tra conformazione geometrica e funzione; amplificazione del segnale e secondi messaggeri; localizzazione tissutale dei recettori; sottotipi recettoriali

1b. Enzimi e DNA: esempi di target enzimatici

1c. Concetti di sito di interazione ortosterico ed allosterico; modulazione dell' attivita' di un sistema recettoriale; ligando endogeno: esempi; interazione di ligandi endogeni con sistemi recettoriali; conformazione

1d. Interazione ligando- recettore: processo reversibile o irreversibile; attivita' intrinseca: agonismo, antagonismo, agonismo parziale; affinita' recettoriale

1e. Interazione farmaco recettore: basi molecolari della formazione del complesso. Forze di interazione farmaco recettore

1f. Efficacia terapeutica, tossicologia, effetti collaterali: basi molecolari

1g. Importanza della struttura nell' interazione recettoriale di un farmaco: geometria molecolare; conformazione bioattiva, farmacoforo e diversita' strutturale; effetto delle variazioni conformazionali; tipi di interazione con il sito di binding

1h. Diversita' strutturale: isosteria, vinilogia, omologazione, ciclizzazione, bioisosteria, fattori sterici ed attivita' farmacologica. Stereoisomeria

1i. Derivatizzazione e relazioni struttura attivita' nell' ambito di una classe di farmaci

1l. Aspetti farmacocinetici e tossicologici dell' azione dei farmaci

1m. Assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione: dosaggio e formulazione dei farmaci
effetto delle proprietà chimico-fisiche dei farmaci (lipofilia, pKa etc).

1n. Aspetti metabolici dei farmaci: generalità sul sistema gastrointestinale e funzionamento epatico; citocromi e fasi metaboliche; metabolismo e sue implicazioni su parametri quali emivita, volume di distribuzione etc.; metaboliti attivi e tossici; induzione ed inibizione enzimatica; interferenze tra farmaci

1o. Relazione tra struttura e parametri farmacocinetici.

2. Chimica Farmaceutica Sistemática

2.1. Farmaci Antiinfettivi

2.1.a. Batteri e Farmaci Antiinfettivi: generalità e resistenza

2.1.b. Batteri e potenziali target per l'azione dei farmaci

2.1.c. Inibitori della sintesi della parete cellulare: antibiotici beta-lattamici a struttura penam e cefem

2.1.d. Penicilline naturali, acido resistenti e penicillinasi resistenti, e ad ampio spettro; aspetti semisintetici; relazione tra struttura, spettro di azione e formulazione; effetti collaterali: basi molecolari; inattivazione delle penicilline: aspetti molecolari.

2.1.e. Inibitori delle beta lattamasi

2.1.f. Cefalosporine di prima, seconda, terza e quarta generazione: elementi strutturali

2.1.g. Antibiotici beta lattamici vari: monobactam, carbapenem, penem)

2.1.h. Inibitori della sintesi proteica: tetracicline, aminoglicosidi e glucopeptidi

2.2. Chemioterapici antibatterici

2.2.1 Sulfamidici: sintesi dell'acido folico e meccanismo di azione dei sulfamidici; sulfadiazolo, sulfadiazina, sulfametossazolo, trimetoprim; associazioni sulfamidiche con trimetoprim

2.2.2. Antibatterici chinolonici di prima seconda e terza generazione: sistemi eterociclici, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, moxifloxacin, clinafloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacina, rufloxacin, ofloxacin, lomefloxacina, enoxacin ed acido nalidissico. Sintesi, proprietà chimico-fisiche ed interferenze. Aspetti farmacologici.

2.3. Chemioterapici antimicobatterici - antitubercolari

2.3.1. Generalità sulla malattia; aspetti terapeutici; farmaci di prima scelta e farmaci di seconda scelta; meccanismo di azione e metabolismo; aspetti tossicologici e resistenza

2.3.2. Isoniazide (profarmaci), etambutolo, pirazinamide, rifampicina, streptomina, PAS, tiosemicarbazoni, tioacetazone, etionamide, difeniltiouree

2.4. Chemioterapici antimalarici ed antiprotozoari

2.4.1. Generalità; ciclo vitale del plasmodio; target per l'azione dei farmaci

2.4.2. Farmaci aminochinolinici; meccanismo di azione, problematiche di resistenza: cloroquina, amodiachina, isochina, primachina, mepacrina, meflochina, piperachina

2.4.3. Farmaci di origine naturale: classe delle artemisinine (diidroartemisinina, artemisinina, artemeter, artesunato; sintesi dell'artemisione

2.4.4. Farmaci modulatori della diidrofollato-reduttasi: pirimetamina, cicloguanile e proguanile

2.4.5. Naftochinoni: atovaquone, parvaquone, buparvaquone; malarone: aspetti farmacologici. Sintesi atovaquone.

2.4.6. Inibitori del trasporto della colina

2.4.7. Antelmintici: albendazolo, mebendazolo, tiabendazolo, praziquantel, pirantel, ivermectina, oxamnichina

2.4.8. Farmaci antitripanosomici ed antileishmania: nifurtimox, benznidazolo, ravuconazolo

2.4.9. Farmaci vari: metronidazolo

2.5. Antifungini

2.5.1. Generalita'; sintesi dell' ergosterolo e sistemi enzimatici; struttura della 14-alfalanosterolo demetilasi. Interazioni farmaco recettore. Relazioni struttura attivita'. Metabolismo. Interferenza con il metabolismo dei farmaci

2.5.2. Clotrimazolo, voriconazolo, fluconazolo, flutrimazolo, ketoconazolo, itraconazolo, ravuconazolo, terconazolo, miconazolo econazolo

2.5.3. Allilammine e echinocandine; griseofulvina

2.6. Chemioterapici antivirali

2.6.1. Generalita' su virus e patologie infettive; RNA e DNA virus; virus influenzali, HIV, HCV, virus erpetici

2.6.2. Farmaci contro l' infezione da HIV: target virali per l' attacco farmaceutico: sistemi proteici di riconoscimento, trascrittasi inversa, integrasi, proteasi

2.6.3. Farmaci inibitori il processo di riconoscimento e fusione: vicriviroc, fuseon, maraviroc: meccanismo di azione e sintesi

2.6.4. Inibitori della trascrittasi inversa di tipo nucleosidico; AZT, DDI, DDC, D4T, 3TC: meccanismo di azione; inibitori della trascrittasi inversa di tipo non nucleosidico: nevirapina etravirina ed efavirenz: meccanismo di azione, sito allosterico di interazione, sintesi.

2.6.5. Inibitori della proteasi: meccanismo di azione, esempi e sintesi

2.6.6. Antierpetici purinici: aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, famciclovir

2.6.7. Antinfluenzali: inibitori delle neuramidasi zanamivir e oseltamivir

2.6.8. Antivirali pirimidinici.

2.6.9. Epatite C e strategie terapeutiche: Interferoni, PEG-Interferoni, Ribavirina, Telaprevir

2.7 Farmaci Antitumorali

2.7.1. Generalita' su mitosi, apoptosi, angiogenesi e proliferazione cellulare e patologie proliferative connesse.

2.7.2. Farmaci antimetaboliti

2.7.2. Antibiotici antitumorali

2.7.3. Modulatori della mitosi cellulare e del processo di apoptosi

2.7.4. Alchilanti del DNA

2.7.5. Inibitori delle tirosina-chinasi Bcr-Abl

2.7.6. Ormoni

2.7.7. Farmaci vari e anticorpi monoclonali

2.8 Farmacoterapia delle malattie correlate all' alimentazione ed al metabolismo.

2.8.1. Obesita'. Trattamento Farmacologico: Sibutramina, Orlistat. Meccanismo di azione, metabolismo ed aspetti tossicologici.

2.8.2. Iperlipoproteinemie, Ipercolesterolemia, Ipertrigliceridemia: implicazioni nel diabete e nelle malattie cardiovascolari

2.9 Ipolipidemizzanti

2.9.1. Aterosclerosi, concentrazione ed omeostasi dei lipidi plasmatici, colesterolo e biosintesi del colesterolo- lipoproteine e patologie correlate

2.9.2. Inibitori della HMG CoA Reduttasi: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina. Sintesi, meccanismo di azione, metabolismo ed aspetti tossicologici

2.9.3. Fibrati: clofibrato, acido clofibrico, gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato. Meccanismo di azione, metabolismo ed aspetti tossicologici

2.9.4. Resine sequestranti gli acidi biliari.

2.9.5. Farmaci vari: niacina e probucolo.

2.10 Malattie Croniche. Farmaci per il trattamento del diabete.

2.10.1. Generalita', funzione pancreas, glicemia, insulina/glucagone; diabete: patogenesi

2.10.2. Insuline in terapia

2.10.3. Ipoglicemizzanti orali: sulfoniluree di prima e seconda generazione. Meccanismo di azione, metabolismo ed aspetti tossicologici

2.10.4. Meglitinidi, biguanidi e glitazoni. Meccanismo di azione, metabolismo ed aspetti tossicologici

2.11 Farmaci Antiulcera

2.11.1. Generalita' secrezione gastrica. Azione di acetilcolina ed istamina. Analisi strutturale.

2.11.2. Farmaci antiistaminici antiH₂: Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina, Roxatidina. Relazioni struttura attivita'. Sintesi, meccanismo di azione metabolismo ed aspetti tossicologici.

2.11.3. Inibitori della pompa protonica: Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo, Esomeprazolo, Rabeprazolo. Relazioni struttura attivita'. Sintesi, meccanismo di azione, metabolismo ed aspetti tossicologici.

2.11.4. Farmaci vari:pirenzepina, prostanoidi antiulcera e Misoprostolo. Meccanismo di azione, metabolismo ed aspetti tossicologici. Sintesi della pirenzepina

Testi consigliati:

Lemke/Williams Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, PICCIN

Artico Chimica Farmaceutica vol 1 e 2 e Supplemento

Sica/Zollo Chimica dei Composti Eterociclici Farmacologicamente Attivi PICCIN

Melchiorre I recettori dei neurotrasmettitori, CLUEB

Materiale fornito dal Docente