

A.A 2017/2018

Scheda descrittiva dell'insegnamento di:

<b>CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA</b>
---

**Docente: Caterina Fattorusso**

**n° CFU: 10**

**Anno: II      Semestre: I**

### **OBIETTIVI FORMATIVI**

Conoscenze e comprensione

Gli Obiettivi di apprendimento del corso consistono in: 1. Comprensione e conoscenza dei concetti fondamentali di farmacodinamica e farmacocinetica: interazione farmaco-bersaglio e schema ADMET (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione, tossicità) 2. Comprensione della connessione esistente fra i) interazione molecolare ed effetto farmacologico, ii) selettività molecolare e specificità di azione, iii) struttura molecolare di un farmaco e sua attività farmacologica 3. Conoscenza dei possibili bersagli molecolari e relativi meccanismi d'azione delle principali classi di farmaci (inclusa tossicità) 4. Conoscenza delle relazioni struttura-attività e farmacocinetica delle principali classi di farmaci. 5. Conoscenza delle principali metodiche di produzione dei farmaci

Capacità di applicare conoscenze e comprensione

Al termine del corso gli studenti dovranno essere in grado di riconoscere principi attivi e classi strutturali delle principali classi di farmaci, e classificarli in base al meccanismo d'azione, la farmacocinetica e la tossicità. Inoltre, gli studenti dovranno essere in grado, a partire dalla struttura molecolare del principio attivo di un farmaco, di riconoscerne le principali caratteristiche chimico-fisiche, e di valutare criticamente eventuali particolari problemi di instabilità chimica e/o solubilità che ne possano pregiudicare la produzione, conservazione e/o somministrazione.

Abilità comunicative

Contemporaneamente all'apprendimento dei concetti base della chimica farmaceutica e tossicologica gli studenti dovranno acquisire una nuova serie di definizioni e relativa terminologia, e dimostrare di saper descrivere utilizzando un linguaggio tecnico le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei principi attivi contenuti nelle principali classi di farmaci attualmente in commercio.

Capacità di apprendimento:

Il superamento dell'esame garantisce allo studente l'acquisizione di concetti fondamentali anche per affrontare successivi studi di farmacologia, tossicologia, ed analisi chimica dei medicinali, nonché per il superamento dell'esame di stato per l'iscrizione all'Albo professionale dei Chimici (sezione B).

### **PREREQUISITI**

Sono necessarie conoscenze di base di Chimica Generale e Chimica Organica per la corretta interpretazione delle proprietà chimico-fisiche dei farmaci (pKa, LogP, reattività gruppi funzionali, capacità di dare interazioni di non-legame, etc,) e per la comprensione delle loro metodiche di produzione. Sono inoltre estremamente utili conoscenze di base di Biochimica, Biologia Molecolare e Fisiologia, per un'ottimale comprensione del meccanismo d'azione dei farmaci e per la corretta analisi delle relazioni esistenti fra struttura chimica e proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (insieme alle suddette conoscenze chimiche). Poiché i corsi degli insegnamenti di Biochimica e Biologia Molecolare e Fisiologia i tengono durante lo stesso semestre di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, è fortemente consigliato allo studente lo studio contemporaneo di tali materie a partire dall'inizio dei corsi

**Propedeuticità obbligatorie:** Chimica Generale e Chimica Organica

## **CONTENUTI ITALIANO:**

**Farmacodinamica e farmacocinetica.** Farmacodinamica: possibili bersagli dei farmaci, attività intrinseca, curva dose-effetto, formazione reversibile ed irreversibile del complesso farmaco-recettore, legame competitivo ed allosterico. Interazione reversibile farmaco-bersaglio: forze ioniche, di van derWaals, polarizzazione, legame idrogeno. Parametri elettronici e parametri sterici. Farmacoforo, biomimeticità e relazioni struttura-attività (SAR). Farmacocinetica: schema ADME. Descrizione dettagliata dei fenomeni di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci. Indice terapeutico e tossicità. Vie di somministrazione. Proprietà chimico-fisiche del farmaco legate alla farmacocinetica: LogP e LogD. Biodisponibilità e bioequivalenza. Concetti di selettività d'azione e specificità d'effetto.

Descrizione dettagliata di: i) proprietà chimico-fisiche, ii) farmaco-dinamica, iii) farmaco-cinetica, iv) applicazioni terapeutiche e v) tossicità delle seguenti classi di farmaci.

**Farmaci che agiscono sul sistema nervoso colinergico.** Recettori nicotinici e muscarinici. Farmaci parasimpatico-mimetici. Agonisti diretti e indiretti. SAR degli agonisti diretti. Carbacolo, betanecolo e pilocarpina. Inibitori dell'acetilcolinesterasi: SAR. Tacrina, rivastigmina, fisostigmina e congeneri. Farmaci parasimpatico-litici: SAR. Antagonisti muscarinici. Selettività verso i diversi sotto-tipi recettoriali. Atropina e congeneri, pirenzepina, prociclidina. Antagonisti nicotinici: tubo curarina, pancuronio.

**Farmaci che agiscono sul sistema nervoso adrenergico.** Biosintesi e metabolismo delle catecolamine. Sotto-tipi recettoriali dei recettori adrenergici. Agonisti adrenergici diretti e indiretti. SAR degli agonisti adrenergici. Efedrina, pseudo-efedrina, amfetamina e congeneri. Agonisti adrenergici diretti selettivi alpha 1: metossamina, fenilefrina, nafazolina. Agonisti adrenergici diretti selettivi alpha 2: clonidina, guanabenz. Metildopa, L-dopa e Carbidopa. Farmaci agonisti dei recettori beta. Importanza della selettività sotto-recettoriale: isprotenerolo e salbutamolo. Farmaci antagonisti dei recettori adrenergici selettivi alpha 1: SAR. Prazosina e congeneri. Farmaci antagonisti dei recettori beta: SAR. Propanololo, atenololo.

**Farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina.** ACE inibitori. Descrizione funzione e struttura angiotensina II. Sviluppo razionale degli inibitori ACE. Struttura dell'enzima e SAR. Tioli: captopril; acidi dicarbossilici: enalapril e lisinopril; acidi fosfinici: fosinopril. Utilizzo di pro-farmaci. Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II: sviluppo razionale e SAR. Losartan e congeneri.

**Farmaci bloccanti dei canali del calcio voltaggio dipendenti.** Struttura dei canali del calcio e meccanismo d'azione dei calcio-bloccanti. Diidropiridine: SAR di nifedipina e congeneri. Fenilalchilammine e benzotiazepine: SAR di verapamil e diltiazem.

**Farmaci diuretici.** Meccanismo d'azione e divisione in sotto-classi. Inibitori dell'anidraasi carbonica: acetazolamide. Derivati tiazidici: SAR. Derivati chinazoninici. Diuretici drastici: furosemide e congeneri. Diuretici risparmiatori di potassio: canrenone, triamterene, amiloride.

**Farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS).** Ciclossigenasi: struttura, funzione ed inibizione da parte dei FANS. Classificazione dei FANS in base al meccanismo d'inibizione ed alla selettività. Classi di FANS: paracetamolo, acido acetilsalicilico, derivati dell'acido propionico, nimesulide, derivati indolacetici, derivati dell'acido fenamico, derivati oxicamici.

**Farmaci anti-tumorali.** Concetto di chemioterapico e di citotossicità specifica. Suddivisione dei farmaci anti-tumorali in base al loro meccanismo d'azione. Agenti alchilanti. Mostarde azotate: SAR. Melfalan, mecloretamina, estramustina, ciclofosfamide. Nitroso uree: SAR. Complessi del platino: SAR. Agenti anti-mitotici: taxolo. Antibiotici anti-tumorali. SAR antracicline. Agenti anti-metaboliti: fluorouracile, tio-purine, metotressato.

**Farmaci antimicrobici ed antibiotici.** Cenni storici. Siti bersaglio. Fenomeno della resistenza. Sulfamidici. Spettro d'azione e SAR. Associazione con trimetoprim. Chinoloni: spettro d'azione e SAR. Antibiotici che interferiscono con la sintesi della parete batterica: penicilline e cefalosporine. Struttura generale e produzione. Reattività chimica. Preparazioni ed instabilità chimica. Resistenza ed associazioni: inibitori delle beta-lattamasi. Classificazione terapeutica, spettro d'azione e SAR. Antibiotici che interferiscono con la biosintesi delle proteine batteriche. SAR e spettro di azione di: antibiotici aminoglicosidici, antibiotici macrolidici, tetracicline.

## **METODI DIDATTICI**

Il corso viene tenuto mediante lezioni frontali con l'ausilio di strumenti informatici e spiegazioni alla lavagna. Il coinvolgimento degli studenti viene condotto tramite l'utilizzo di metodi didattici volti alla stimolazione della loro curiosità, creatività e senso critico (i.e., brainstorming).

## **TESTI DI RIFERIMENTO**

Principi di Chimica Farmaceutica - Foye- Piccin

Chimica farmaceutica- STEVENS -Piccin

**Si raccomanda di procurarsi il materiale didattico messo a disposizione sul sito del docente.**

### **STRUMENTI A SUPPORTO DELLA DIDATTICA**

Sono messi a disposizione degli studenti (previa iscrizione al corso) n. 30 files di diapositive power point riguardanti gli argomenti trattati nel corso. Tali diapositive vengono proiettate anche durante il corso e costituiscono una linea guida necessaria ma non sufficiente per la preparazione dello studente.

Il docente è a disposizione per qualsiasi chiarimento e/o spiegazione relativi al programma trattato e al materiale didattico fornito. Per ottenere un incontro con il docente (anche fuori dalle date di ricevimento) scrivere una mail a: [caterina.fattorusso@unina.it](mailto:caterina.fattorusso@unina.it)

### **MODALITÀ DI VERIFICA DELL'APPRENDIMENTO**

La verifica consiste in una sola prova orale (con ausilio di scrittura) e riguarderà tutti gli argomenti trattati durante il corso. La verifica dura mediamente 45 minuti a studente.

In particolare verranno richiesti almeno: 2 argomenti sui principi generali di farmacocinetica e farmacodinamica, 1 classe di farmaci chemioterapici, 1 classe di farmaci non-chemioterapici. Sulla parte generale allo studente verrà richiesto di dimostrare di avere acquisito i concetti di base della farmacocinetica e farmacodinamica, essendo in grado di spiegarli (anche con l'ausilio di scrittura) ed utilizzando in maniera corretta e consapevole la necessaria terminologia. Per quanto riguarda le classi di farmaci, allo studente verrà richiesto di riprodurre le principali strutture chimiche e lo schema delle relazioni struttura-attività della classe a cui appartengono, e di conoscerne il meccanismo d'azione, l'applicazione terapeutica, gli effetti tossici e indesiderati, eventuali problemi di solubilità e/o stabilità chimica, caratteristiche farmacocinetiche.

La votazione verrà espressa in trentesimi

*Commissione d'esame:*

Presidente: Caterina Fattorusso

Componenti: Marco Persico, Bruno Catalanotti

### **ENGLISH VERSION**

**Aims of the course:** The understanding and knowledge of the essential pharmacodynamic and pharmacokinetic concepts: drug mechanism of action, drug-target(s) interactions and the ADMET scheme (adsorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity). The understanding and knowledge of the relationship between the chemical structure of a drug and its biological effect(s) together with analysis of the Structure Activity Relationships of the main drug classes.

**Required Skills:** Inorganic Chemistry, Organic Chemistry, Biochemistry.

### **Detailed Program:**

**Pharmacodynamics and pharmacokinetics: general concepts.** Pharmacodynamics: drug targets, intrinsic activity, dose-response curve, reversible and not reversible complex formation, competitive and allosteric binding. Reversible drug-target interaction: ionic forces, van der Waals forces, polarization, and hydrogen bonding. Electronic and steric parameters. Pharmacophore, biomimetics, and structure activity relationships (SARs). Pharmacokinetics: the ADME scheme. Detailed description of absorption, distribution, metabolism, and elimination of drugs. Therapeutic index and toxicity. Methods of administration. Physico-chemical parameters affecting pharmacokinetics: LogP and LogD. Bioavailability and bioequivalence. Selectivity of action and specificity of effect.

Detailed description of: i) physico-chemical parameters, ii) pharmacodynamics, iii) pharmacokinetics, iv) therapeutic applications, and v) toxicity of the following types of drugs.

**Drugs acting on the cholinergic system.** Nicotinic and muscarinic receptors. Parasympathomimetic drugs. Direct and indirect agonists. SARs of direct agonists. Carbachol, betanecol, and pilocarpine. Acetylcholinesteraseinhibitors: SARs. Tacrine, rivastigmine, physostigmine, and congeners. Antagonists of muscarinic receptors. Selectivity toward the different receptor sub-types. Atropine and congeners, pirenzepine, procyclidine. Antagonists of nicotinic receptors: pancuronium and tubocurarine.

**Drugs acting on the adrenergic system.** Biosynthesis and metabolism of catecholamines. Adrenergic receptor sub-types. Direct and indirect adrenergic agonists. SARs of adrenergic agonists. ephedrine, pseudoephedrine, amphetamine, and congeners. Agonists selectively acting on alpha-1 receptors: methoxamine, phenylephrine, naphazoline. Agonists selectively acting on alpha-alpha-2 receptors: clonidine, guanabenz. Agonists of beta receptors. The crucial role of sub-type selectivity: isoproterenol and salbutamol. Antagonists selectively acting on alpha-1 receptors: SARs. Prazosin and congeners. Antagonists selectively acting on beta-1 receptors: SARs. Propanolol, atenolol.

**Drugs acting on the renin-angiotensin system.** ACE inhibitors. Description of angiotensin II structure and function. The rational design of ACE inhibitors. Enzyme structure and ligand SARs. Thiol derivatives: captopril; carboxylic acid derivatives: enalapril, lisinopril; phosphonic acid derivatives: fosinopril. Pro-drugs. Antagonists of angiotensin II receptors. Losartan and congeners.

**Drugs acting on voltage-gated calcium channels.** Calcium channel structure and mechanism of action of calcium-blockers. Dihydropyridines: SARs of nifedipine and congeners. Phenylalkylamines and benzothiazepines: SARs of verapamil and diltiazem.

**Diuretics.** Mechanism of action and classification. Carbonic anhydrase inhibitors: acetazolamide. Thiazide derivatives: SARs. Quinazolinones. Drastic diuretics: furosemide and congeners. Potassium-sparing diuretics: canrenone, triamterene, amiloride.

**Non-steroidal anti-inflammatorydrugs (NSAIDs).** Cyclooxygenase isoenzymes: structure, function, and inhibition. classification of NSAIDs on the bases of their mechanism and selectivity of action. Types of NSAIDs: paracetamol, acetylsalicylic acid, propionic acid derivatives, nimesulid, indolacetic acid derivatives, mefenamic acid derivatives, oxicam derivatives.

**Anticancer drugs.** Chemotherapics and selective cytotoxicity. Classification of anti-cancer drugs on the basis of their mechanism of action. Alkylating agents. Nitrogen mustards: SARs. Melphalan, mechlorethamine, estramustine, cyclophosphamide, Nitrosourea drugs: SARs. Platinum complexes: SARs. Antimitotic agents: taxol. Anticancer antibiotics: SARs. Anthracyclines. fluorouracil, thiopurines, methotrexate.

**Antimicrobials and antibiotics.** History. Molecular targets. The resistance phenomenon. Sulfonamides: spectrum of activity and SARs. Association with trimethoprim. Quinolones: spectrum of activity and SARs. Antibiotics interfering with bacterial cell wall synthesis: penicillins and cephalosporins. General structures and production. Chemical reactivity. Preparations and chemical instability. Resistance and combination with beta-lactamase inhibitors. Therapeutic classification, spectrum of activity, and SARs. Antibiotics interfering with bacterial protein synthesis, SARs and spectrum of activity of: macrolides tetracyclines aminoglycosides.