

## CHIMICA FARMACEUTICA: FARMACI SISTEMICI (PH000031)

### 1. lingua insegnamento/language

Italiano.

### 2. contenuti/course contents

**Coordinatore/Coordinator: Prof. NOVELLINO ETTORE**

**Anno Accademico/Academic Year: 2022/2023**

**Anno di corso/Year Course: IV anno**

**Semestre/Semester: 1**

**CFU/UFC: 10**

**Moduli e docenti incaricati /Modules and lecturers:**

**CHIMICA FARMACEUTICA: FARMACI SISTEMICI (PH000031) - 10 cfu - ssd CHIM/08**

**Prof. Ettore Novellino, Masci Domiziana**

### 3. testi di riferimento/bibliography

*Testi di riferimento tra quelli consigliati.*

*Slides fornite dal docente*

*Farmaci sistemici di Ettore Novellino*

*Chimica Farmaceutica di Gasco - Gualtieri – Melchiorre*

*Principi di Chimica farmaceutica di Lemke, Foye's*

*Chimica Farmaceutica di Graham Patrick*

*Chimica Farmaceutica di Wilson e Gisvold*

### 4. obiettivi formativi/learning objectives

#### **Conoscenza e capacità di comprensione - Knowledge and understanding (Dublino 1)**

*L'obiettivo formativo dell'insegnamento risiede nell'acquisizione delle nozioni inerenti la struttura, le relazioni struttura-attività, la sintesi, il meccanismo di azione, e l'utilizzo*

*terapeutico dei farmaci sistemici.*

**Conoscenza e capacità di comprensione applicate – Applying knowledge and understanding (Dublino 2)**

*Il corso renderà lo studente capace di applicare le conoscenze acquisite nella progettazione, nella sintesi, nello sviluppo di nuovi farmaci per le patologie sistemiche, e di integrarle con le competenze acquisite in altri corsi affini (biochimica, fisiologia, biologia molecolare, farmacologia ecc).*

**Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3)**

*Capacità di interpretare criticamente ed approfondire problematiche relative allo sviluppo e all'utilizzazione dei farmaci per le più comuni patologie sistemiche nella società.*

**Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4)**

*Capacità di sostenere, con linguaggio scientifico appropriato e con rigore logico, una discussione sugli utilizzi terapeutici e sulle problematiche relative allo sviluppo e all'utilizzazione dei farmaci sistemici.*

**Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5)**

*Capacità di apprendere e approfondire, anche in modo autonomo e critico, tematiche riguardanti i farmaci sistemici utilizzando la letteratura scientifica.*

## **5. prerequisiti/PREREQUISITES**

Conoscenze di base di Chimica generale e Chimica organica, Fisica, Biologia e Fisiologia.

## **6. metodi didattici/teaching methods**

**Conoscenza e capacità di comprensione - Knowledge and understanding (Dublino 1)**

*Lezioni saranno in presenza o nel caso perdurasse l'emergenza COVID, saranno in modalità blended. Verrà fatto uso di presentazioni power point; il materiale didattico sarà a disposizione degli studenti, si da poter studiare quanto illustrato e discusso dal docente*

**Conoscenza e capacità di comprensione applicate – Applying knowledge and understanding (Dublino 2)**

*La metodologia didattica utilizzata consentirà allo studente di applicare le conoscenze acquisite nell'ambito della progettazione, sintesi, sviluppo e conoscenza degli utilizzi terapeutici.*

**Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3)**

*Il docente, durante il corso stimolerà lo studente ad avere senso critico e a formulare giudizi;*

**Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4)**

Particolare attenzione verrà data nel far acquisire allo studente un linguaggio scientifico rigoroso ed appropriato.

### **Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5)**

Alla fine del corso, in base alla metodologia didattica scelta, lo studente saprà integrare gli argomenti trattati con le conoscenze acquisite in altri insegnamenti affini del corso di studio, si da avere una preparazione d'insieme che gli consenta di continuare a studiare sia in modo autonomo che non.

### **7. altre informazioni/other informations**

/

### **8. modalità di verifica dell'apprendimento/ methods for verifying learning and for evaluation**

È previsto un esame scritto ed uno orale.

### **Conoscenza e capacità di comprensione - Knowledge and understanding (Dublino 1)**

La verifica dei risultati dell'apprendimento avverrà in occasione dell'esame scritto ed orale. In particolare è atteso che lo studente: i) abbia acquisito i concetti generali e specifici della farmacoterapia e delle classi di farmaci sistemici; ii) sappia usare un linguaggio scientifico appropriato e rigoroso; iii) sappia integrare gli argomenti trattati in parti diverse del programma iv) sappia integrare le conoscenze acquisite nei vari insegnamenti del corso di studio.

### **Conoscenza e capacità di comprensione applicate – Applying knowledge and understanding (Dublino 2)**

Durante l'esame verrà verificata la capacità di interpretare dati sperimentali connessi con le tematiche trattate, e verrà analizzata la capacità di integrare le conoscenze multidisciplinari possedute gestendone la complessità. Il lavoro di tesi di tipo sperimentale, nonché la redazione del lavoro sperimentale saranno strumenti per validare le capacità dello studente.

### **Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3)**

*Il docente, durante il corso stimolerà lo studente ad avere senso critico e a formulare giudizi; tale capacità sarà esaminata in sede di esame. Lo studente dovrà essere in grado di proporre riflessioni autonome sia su problemi scientifici che sociali ed etici connessi all'utilizzo dei farmaci sistemici.*

**Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4)**

*Inoltre, verrà verificato che lo studente possieda un linguaggio scientifico rigoroso ed appropriato.*

**Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5)**

*Verrà valutata l'approccio scientifico acquisito dallo studente alla soluzione di problemi di chimica farmaceutica sia durante la prova scritta che durante la prova orale.*

*Il Punteggio sarà espresso in trentesimi.*

*Il punteggio massimo sarà ottenuto se lo studente soddisferà tutti i criteri di verifica succitati*

## 9. programma esteso/program

### Parte generale

Definizione di farmaco. Farmacodinamica. Recettore: definizione e caratteristiche. Classificazione dei recettori. Sito recettoriale e sua specificità. Siti allosterici e siti accessori. Interazione ligando-recettore: ruolo del legame chimico nell'interazione recettoriale. Recettori ionotropici: struttura e caratteristiche. Meccanismi di attivazione dei recettori ionotropici: recettori voltaggio-dipendenti, recettori attivabili per la fosforilazione. Recettori accoppiati alle proteine G: struttura ed attivazione del ciclo della proteina G. Ruolo della porzione della proteina G. Effettori della porzione ed effetti mediati da Gs, Gi, Gq, Go. Struttura e gruppi funzionali dei principali ligandi endogeni dei recettori ionotropici e metabotropici: Gaba, Glicina, Aspartato, Glutammato, Acetilcolina, Adrenalina, Noradrenalina, Serotonina, Dopamina, Istamina. Recettori ad attività protein-chinasica. Recettore GTP-asico a singolo filamento transmembranario. Caratteristiche stereochemiche delle catene laterali degli amminoacidi del sito recettoriale. Ruolo della stereochemica nell'interazione recettoriale ed enzimatica. Definizione di eutomero e distomero. Omologia funzionale e strutturale. Farmacoforo e relazioni struttura-attività (SAR). Concetto di affinità ed attività intrinseca. Definizione di agonista, agonista parziale, agonista inverso, antagonista. l'eccitabilità cellulare. Meccanismo di conduzione dell'impulso. Le sinapsi chimiche: struttura, ruolo delle vescicole, meccanismi di sintesi ed immagazzinamento del mediatore, suo rilascio quantico. I recettori postsinaptici. Meccanismo di ricaptazione del mediatore del piede presinaptico. Caratteristiche del sito recettoriale dei principali neurotrasmettitori: Serotonina, Dopamina, Istamina, Acetilcolina, Noradrenalina. Interazioni farmaco-recettore. Interazioni elettroniche. Legami coinvolti nel complesso farmaco-recettore: legame covalente, legame ionico, legame idrogeno, complessi di trasferimento di carica, forze di Van der Waals ed altre interazioni. Interazioni steriche: effetti sterici nel complesso farmaco-recettore. Farmacocinetica. Proprietà chimico-fisiche dei farmaci. Schema ADME.

### Parte Speciale

#### **Farmaci Sedativo-Ipnotici**

Potenziale di membrana: canali del cloruro e loro mediatore endogeno. Fibra Gabaergica: struttura del GABA e suo sito di legame. Agonisti ed antagonisti del GABA: gabaculina, muscimolo e bicuculina. Mediatori allosterici positivi esogeni dei canali del cloruro. Primi farmaci utilizzati: etanolo, cloralio idrato, paraldeide, idroxizina. Meccanismo d'azione,

metabolismo e tossicità. Barbiturici: meccanismo d'azione. La tautomeria lattamico-lattimica. Relazioni struttura-attività. Il pKa necessario al superamento della Barriera Ematoencefalica, attività dei barbiturici in funzione della loro lipofilia. Classificazione dei barbiturici in funzione della loro lipofilia. Classificazione dei barbiturici in base al tempo di induzione e alla durata d'azione. Metabolismo e tossicità dei barbiturici. Benzodiazepine: meccanismo d'azione. Identificazione del sito allosterico delle benzodiazepine e sue caratteristiche. Farmacoforo e relazioni struttura-attività. Farmaci antagonisti delle benzodiazepine: flumazenil. Altri farmaci ad attività ansiolitica. Derivati imidazo-piridinici: Zolpidem ed Alpidem. Zopiclone.

Sintesi: Fenobarbital, Diazepam, Lorazepam.

### **Farmaci Antiepilettici**

L'epilessia. Caratteristiche dei vari tipi di manifestazioni epilettiche. Possibili interventi farmacologici. Farmaci stabilizzanti il potenziale di riposo: uso dei barbiturici e delle benzodiazepine per la loro attività anticonvulsivante. Farmaci che riducono l'intensità dello stimolo modulando i canali del Na<sup>+</sup> presinaptici: derivati idantoinici; carbamazepina e suoi derivati; lamotrigina. Farmaci che riducono l'intensità dello stimolo modulando i canali del Ca<sup>2+</sup> presinaptici: derivati ossazolidindionici, succinimidici e glutarimidici. Inibitori reversibili ed irreversibili dell'enzima GABA-transaminasi. Farmaci che inibiscono il re-uptake del GABA: tiagabina. Recettori ionotropici NMDA e non NMDA. Farmaci che circoscrivono l'impulso: antagonisti del glutammato. Nuovi antiepilettici: lacosamide, zonisamide, topiramato, gabapentin, levetiracetam.

Sintesi: Carbamazepina, Acido valproico.

### **Farmaci Anestetici locali**

I canali del Na<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti. Sostanze che agiscono con meccanismo d'azione degli anestetici generali ma attive soltanto a livello locale: alcool benzilico, clorbutanolo, mentolo, fenolo, eugenolo. Sostanze di origine naturale capaci di bloccare i canali del Na<sup>+</sup>: tetrodotossina. Cocaina: caratteristiche strutturali e farmacoforo. Derivati esterei ed amidici: benzocaina, procaina, tetracaina, propocaina, procainammide, lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, ropivacaina. Anestetici locali eteri, chetonici e carbamilici. Meccanismo d'azione e vie di somministrazione. Tossicità.

Sintesi: Lidocaina, Procaina.

### **Farmaci Calcio-antagonisti**

Classificazione dei canali del Ca<sup>2+</sup>. I canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti di tipo L: struttura e localizzazione anatomica. Stadi conformazionali dei canali del Ca<sup>2+</sup>. Effetti terapeutici mediati dall'attivazione dei canali del Ca<sup>2+</sup> di tipo L: antipertensivo, antianginoso, antiaritmico. Classificazione, selettività, meccanismo d'azione ed usi terapeutici dei calcio-antagonisti. Derivati arilalchilaminici: verapamile. Derivati 1,5 benzotiazepinici: diltiazem. Derivati 1,4 diidropiridinici: porzione farmacoforica e interazione con il canale del Ca<sup>2+</sup>. Nifedipina, amlodipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina. Tossicità dei calcio-antagonisti. Calcio-antagonisti: Bay-K 8644.

Sintesi: Nifedipina, Nicardipina.

### **Farmaci Antiaritmici**

Fasi del potenziale d'azione delle cellule cardiache. Fisiologia del battito cardiaco ed eziopatogenesi delle aritmie. Aritmie atriali e ventricolari; il fenomeno del rientro. Possibili interventi farmacologici. Classificazione di Vaughan-Williams. Farmaci di classe I: bloccanti i canali del Na<sup>+</sup>; classe IA: chinidina, procainammide, diisopiramide; classe Ib: lidocaina, tocainide, mexiletina, fenitoina; classe IC: flecainide, encainide. La frequenza

cardiaca. Effetti mediati dalla stimolazione simpatica e parasimpatica. Farmaci di classe II: -bloccanti - propranololo, metoprololo, acebutololo, esmololo, sotalolo. Farmaci di classe III: bloccanti dei canali del K<sup>+</sup> - amiodarone, dronedrone, ivabradina e suoi derivati. Farmaci di classe IV: Ca<sup>++</sup>-antagonisti, diltiazem e verapamile.

Sintesi: Diltiazem, Verapamil.

#### **Farmaci utilizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca**

Struttura e fisiologia del cuore. L'insufficienza cardiaca congestizia. Glicosidi cardioattivi: struttura, farmacoforo e meccanismo d'azione. Interazione con la pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi. Digossina e digitossina: differenze farmacologiche, dose digitalizzante e dose di mantenimento. Tossicità dei digitalici. Farmaci utilizzati nello scompenso cardiaco non grave. Agonisti dei recettori beta-1 adrenergici: dobutamina. Le isoforme delle fosfodiesterasi, la loro localizzazione ed effetti mediati della loro inibizione. Inibitori della fosfodiesterasi III: milrinone e amrinone. Sensibilizzanti delle miofibrille al calcio: levosimendan, pimoobendan. Farmaci -bloccanti: metoprololo, bisoprololo, carvedilolo.

#### **Farmaci Antianginosi**

Angina pectoris: patofisiologia, classificazione, fattori di rischio. Approcci terapeutici e farmaci antianginosi. Nitriti e nitrati organici, es: nitroglicerina, nitrito di amile, tetra nitrato di eritritile, molsidomina. Strutture, meccanismo d'azione, durata d'azione in base alla lipofilia. Limitazioni e formulazioni. Coronarodilatatori: Dipyridamolo, Idralazina e derivati, Derivati della khellina. Strutture, meccanismo d'azioni e usi terapeutici. Ca<sup>2+</sup>-antagonisti: diidropiridine, diltiazem e verapamile. Canali del potassio sensibili all'ATP nelle cellule cardiache. Attivatori dei canali del K<sup>+</sup>: Benzopirani (strutture e SAR), Cianoguanidine, Tioformamidi. -antagonisti: propranololo, atenololo, bisoprololo, acebutololo. Effetti cronotropo negativo e selettività cardiaca.

#### **Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina**

La pressione sanguigna e i meccanismi fisiologici compensatori alle sue modificazioni. Il sistema renina-angiotensina: sintesi ed attività biologica dell'angiotensina II. Struttura e meccanismo di idrolisi delle endopeptidasi renina ed ACE. Inibitori della renina: remikiren, zankiren e aliskiren e loro interazione con il sito attivo dell'enzima. ACE inibitori: confronto con il substrato fisiologico, meccanismo d'azione e SAR. Derivati sulfidrilici: captopril e zofenopril. Derivati carbossilici: enalapril, lisinopril, cilazapril, benazepril, spirapril. Derivati fosfonici e fosfinici: fosinopril e ceronapril. Farmacocinetica degli ACE-inibitori. I recettori dell'angiotensina II: localizzazione ed effetti mediati dalla loro attivazione. Antagonisti del recettore dell'angiotensina II: i sartani. Derivati bifenilici: valsartan, losartan e irbesartan. Derivati benzimidazolici: telmisartan, candesartan e suoi profarmaci. Il fattore natriuretico atriale e la sua degradazione ad opera della NEP. Inibitori della NEP: ecadotril. ACE-NEP inibitori: omapatrilat e sampatrilat. Endotelina e suoi recettori. Antagonisti del recettore dell'endotelina: bosentan e tezosentan.

Sintesi: Captopril, Enalapril.

#### **Farmaci Antinfiammatori non steroidei**

Fenomeno dell'infiammazione. Struttura dell'acido arachidonico. Struttura e biosintesi di prostaglandine, prostacicline, trombossani e leucotrieni. Ciclossigenasi e lipossigenasi: sito catalitico ed attività enzimatica. Antinfiammatori non steroidei: meccanismo d'azione. Inibitori irreversibili delle ciclossigenasi: acido acetilsalicilico. Inibitori reversibili della ciclossigenasi. Derivati dell'acido salicilico: diflunisal. Derivati dell'acido antranilico: acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico, acido niflumico. Derivati dell'anilina: paracetamolo. Fenilbutazone e Ossifenilbutazone. Derivati arilacetici: alclofenac, indometacina e suoi derivati, sulindac, diclofenac, zomepirac, tolmetin. Derivati 2-fenilpropionici: ibuprofene, chetoprofene, fenoprofene, naprossene. Il nabumetone e la sua blanda attività antinfiammatoria: teorie sul meccanismo d'azione. Derivati ciclici: ketorolac. Oxicami: piroxicam, droxicam, tenoxicam. Meccanismo di attivazione degli oxicami. COX-1

e COX-2: differenze dei siti catalitici. Sostanze selettive sulla COX-2: nimesulide, coxib, pirazoloni e pirazolidindioni. Tossicità dei FANS.

Sintesi: Diclofenac, Indometacina,

### **Farmaci Antinfiammatori steroidei**

Glucocorticoidi emimeralcorticoidi: sintesi ed attività biologiche. Farmaci cortisonici: meccanismo d'azione, interazione con il sito recettoriale, farmacoforo e SAR -effetti derivati da -idrossilazione sul C11; ossidazione C1-C2; fluorurazione sul C6 e sul C9; ossidazione del C3; metilazione e idrossilazione del C16. Farmaci usati per via sistemica e farmaci usati per via topica ad attività locale: metodi di funzionalizzazione del nucleo steroidico.

### **Farmaci Analgesici Narcotici**

Meccanismo di trasmissione dell'impulso dolorifico. La via paleospinotalamica e la via neospinotalamica. Ruolo dei peptidi oppioidi endogeni nella trasmissione dell'impulso dolorifico. Effetti della contemporanea somministrazione di un analgesico come la morfina. fenomeno dell'up-regulation, dell'assuefazione e meccanismi ad essi correlati. Dipendenza fisica e psichica da oppioidi. La porzione farmacoforica di messaggio e quella di indirizzo delle encefaline. Omologia strutturale e funzionale delle encefaline. I recettori delle encefaline e loro distribuzione. Interazione tra le encefaline e i recettori oppioidi. La dinorfina e il suo agonismo -selettivo. Morfina: origine, struttura e meccanismo d'azione. Relazioni struttura-attività. Derivati morfinosimili: oxicodone, idormorfone, oximorfone, N-esilmorfina. Derivati oripavinici: PET, etorfina, diprenorfina e buprenorfina. Attività e selettività d'azione dei derivati oripavinici. Antagonisti: nalossone, naltrexone, nalorfina. Morfinani: levorfanolo, ciclorfanolo, destromorfano. Benzomorfini: -metazocina, pentazocina, ciclazocina, fenazocina. Fenilpiperidine: meperidina, prodina, bemidone, chetobemidone. Conformazione di minimo energetico e conformazione bioattiva dei derivati fenilpiperidinici. Difenossilato e loperamide: distretto e meccanismo d'azione. Piperidine-4-sostituite: fentanile e suoi derivati. Fenilpropilamine: metadone, propofisfene. Derivati di nuova generazione: tramadolo e tapentadolo.

Sintesi: Buprenorfina, Metadone, Fentanile.

### **Farmaci Adrenergici**

Caratteristiche generali del sistema nervoso vegetativo. Il sistema nervoso simpatico. Azioni della stimolazione adrenergica. Struttura e sintesi della noradrenalina. Recettori adrenergici e , loro localizzazione e tipi di proteina G ad essi accoppiati. Interazioni della noradrenalina nel proprio sito recettoriale. Agonisti adrenergici e loro selettività per i recettori e . Meccanismo d'azione, classificazione chimica, SAR ed usi terapeutici. Agonisti adrenergici non selettivi: fenilefrina, ritodrina, efedrina. Agonisti 1 adrenergici: derivati imidazolinici. Ossimetazolina, xilometazolina, nafazolina, tetraidrozolina. Agonisti 2 adrenergici: clonidina, guanabenz, guanfacina, -metildopa. Agonisti 1 adrenergici: terbutalina, salbutamolo, salmeterolo, bitolterolo. Farmaci che inibiscono enzimi della biosintesi della noradrenalina: -metiltirosina, carbidopa. Antagonisti adrenergici: usi terapeutici. Antagonisti 1 di tipo competitivo: piperazinilchinazoline: Prazosina, terazosina, doxazosina, trimazosina, alfuzosina. Tamsulosina. Antagonisti 1 irreversibili: agenti alchilanti: dibenammina, fenossibenzammina. Meccanismo di alchilazione del recettore. Antagonisti 2: yoimbina. Farmaci che inibiscono l'immagazzinamento della noradrenalina: reserpina. Antagonisti non selettivi: imidazoline. Fentolamina, tolazolina, idazoxan. -boloccati: dalla dicloroisoprenalina al propanololo. Altri -boloccati non selettivi: pindololo, timololo, nadololo, labetalolo. Effetti collaterali dei -boloccati non selettivi. Agonisti parziali 1 selettivi: acebutololo, atenololo, esmololo, metoprololo.

Sintesi: Propanololo, Prazosina.

### **Farmaci Colinergici**

Sistema nervoso parasimpatico. Effetti della stimolazione colinergica. Struttura e sintesi

dell'acetilcolina. Acetilcolinesterasi o AchE. Recettori muscarinici, loro localizzazione e tipi di proteina G ad essi accoppiati. Agonisti colinergici ad azione diretta ed indiretta: metacolina, carbacolo, betanecolo. Usi terapeutici. Agonisti diretti di origine naturale: muscarina, arecolina, pilocarpina. Agonisti indiretti: inibitori dell'AchE. Inibitori dell'AchE reversibili: fisostigmina e derivati di sintesi. Neostigmina e piridostigmina. Usi terapeutici. Inibitori irreversibili dell'AchE : composti organo-fosforici e loro utilizzo: sarin, dyflos, malathion, parathion. Meccanismo d'azione del principale antidoto: la pralidossima ioduro. Antagonisti muscarinici di origine naturale: atropina, scopolamina. Usi terapeutici. Derivati quaternari ad attività spasmolitica: scopolamina butil-bromuro valetamato bromuro, bevonio metilsolfato, otilonio bromuro, metantelina bromuro. Derivati antiasmatici: ipratropio e tiotropio. Selettività farmacocinetica degli antagonisti muscarinici. Antagonisti M1 selettivi: pirenzepina e telenzepina. Antagonisti M2 selettivi: AF DX-116. Recettori nicotinici: classificazione e localizzazione. Antagonisti dei recettori NN posti a livello gangliare o ganglioplegici: usi terapeutici. Antagonisti depolarizzanti: esametonio. Antagonisti non depolarizzanti: trimetafano, mecamilamina. Antagonisti dei recettori NM posti a livello della placca neuromuscolare: usi terapeutici. Antagonisti depolarizzanti: decametonio, succinilcolina. Antagonisti non depolarizzanti: tubocurarina, pancuronio, vecuronio.

### **Farmaci Diuretici**

Fisiologia del rene. Il glomerulo renale: unità di riassorbimento. Classificazione ed usi terapeutici dei farmaci ad attività diuretica. Inibitori dell'anidrasi carbonica del tubulo contorto prossimale: benzensolfonamide, acetazolamide, metazolamide; composti della serie sulfonilica: clorfenamide, diclorfenamide, cloramminofenamide. Meccanismo d'azione ed effetti terapeutici e collaterali. Diuretici attivi sul tubulo contorto distale: derivati della serie tiazidica e carbonilica. clorotiazide, idroclorotiazide, meclotiazide, indapamide, clortalidone. Diuretici attivi sul tratto ascendente dell'ansa di Henle: diuretici drastici o diuretici dell'ansa. Furosemide, bumetanide, acido etacrinico. Meccanismo d'azione dell'acido etacrinico. Perdita di K<sup>+</sup> e interferenze con il metabolismo lipidico. Attività dell'aldosterone: il principale ormone antidiuretico. Diuretici attivi sul dotto collettore: diuretici risparmiatori di K<sup>+</sup>. Farmaci antagonisti del recettore dell'aldosterone: eplerenone, canrenoato di potassio, spironolattone. Sostanze che bloccano i canali del Na<sup>+</sup> ENaC: amiloride, triamterene. Diuretici osmotici: mannitolo, glicerolo. Utilizzo dei diuretici osmotici nel riassorbimento dell'edema.

Sintesi: Furosemide.

### **Farmaci Antistaminici**

Struttura, sintesi ed effetti fisiologici dell'istamina. Recettori dell'istamina: H1, H2, H3; loro localizzazione e tipi di proteina G ad essi accoppiati. Interazioni tra l'istamina e il sito recettoriale. Azioni mediate dai recettori H1 e H2. Antagonisti H1: usi terapeutici ed effetti collaterali. Antistaminici non selettivi di prima generazione a doppia componente centrale e periferica: derivati dell'etilendiammina. Pirilammina, metafenilene. Derivati propilaminici: clorfeniramina, tripolidina. Derivati etanolaminici o eteri basici: defenidramina, medrilamina. Derivati piperazini: ciclizina, clorciclizina. Derivati fenotiazinici: prometazina. Farmacoforo e SAR. Altri derivati triciclici: ciproptadina, azatadina. Antistaminici non selettivi di seconda generazione a singola componente periferica. Derivati piperidinici: terfenadina, loratidina. Derivati piperazini: cetirizina. Farmaci preventivi stabilizzanti la membrana dei mastociti: acido cromoglicico.

Sintesi: Difenidramina.

### **Farmaci Antiulcera**

Eziopatogenesi e manifestazioni dell'ulcera peptica. Antagonisti H2 nel trattamento dell'ulcera peptica. Meccanismi di regolazione della secrezione gastrica acida. Antagonisti H2 selettivi: dalla burinamide alla cimetidina. Altri antagonisti H2: ranitidina, nizatidina, famotidina. Inibitori irreversibili della pompa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi della cellula parietale gastrica: omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo. Meccanismo d'azione.



Antagonisti del recettore della gastrina: YM022. Analoghi delle prostaglandine: misoprostolo.

Sintesi: Ranitidina.

#### **Farmaci Neurolettici**

La schizofrenia: sintomatologia negativa e positiva. La componente genetica della schizofrenia. Vie neuronali e recettori dopaminergici a livello del SNC. La via frontocorticale-mesoencefalica e i recettori dopaminergici di tipo D4. Antagonisti dopaminergici non selettivi: derivati fenotiazinici. Struttura, classificazione chimica e SAR dei principali derivati fenotiazinici: clorpromazina, triflupromazina, perfenazina, flufenazina. Derivati tioxantenici: clorprotixene, clopentixolo, flupentixolo. Effetti collaterali degli antagonisti dopaminergici non selettivi. Antagonisti dopaminergici selettivi per i recettori D2, D3, D4. Derivati parafluorobutirrofenonici: aloperidolo, droperidolo. Derivati parafluorodifenilbutilpiperidinici: pimoziide. Antagonisti dopaminergici selettivi per i recettori D4: neurolettici atipici. Derivati dibenzoazepinici: clozapina, loxapina, clotiapina. Agonisti parziali dei recettori D2 a livello periferico usati come antiemetici. Benzamidi: metoclopramide, sulpiride. Antipsicotici a lunga durata d'azione.

Sintesi: Aloperidolo.

#### **Farmaci Antidepressivi**

La depressione: sintomatologia positiva e negativa. La componente genetica della depressione. La serotonina: struttura e sintesi. Effetti mediati dalla serotonina. Antidepressivi tricyclici o timolettici: le varie teorie formulate sul meccanismo d'azione. Effetti del trattamento. Farmaci con maggiore selettività per l'azione serotoninergica e noradrenergica: fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina. Farmaci inibitori delle MAO o timeretici. Farmaci di prima generazione non selettivi e irreversibili: iproniazide, nialamide, pargilina. Farmaci di seconda generazione selettivi MAO-A e irreversibili: clorgilina. Farmaci di terza generazione selettivi MAO-A e reversibili: meclobemide. Incompatibilità con tiramina o octopamina. Agonisti parziali dei recettori serotoninergici presinaptici 5HT1A: buspirone, gepirone, trazodone. Farmaci che agiscono potenziando la trasmissione noradrenergica: roboxetina. Farmaci antitimidizza: modafinil. Farmaci usati nel trattamento delle manie: i Sali di litio, inibitori delle monofosfatasi.

Sintesi: Imipramina.

#### **Farmaci Antiparkinsoniani**

Il morbo di Parkinson. Sintomatologia della patologia parkinsoniana. La deficienza di dopamina lungo la via nigrostriatale. La substantia nigra. Lo stress ossidativo. L'alterato equilibrio dopamina-acetilcolina nel morbo di Parkinson e i possibili interventi farmacologici. Agonisti dopaminergici: L-DOPA, assorbimento e meccanismo di trasporto a livello centrale. Effetti collaterali della terapia con L-DOPA. Inibitori della dopa-decarbossilasi: carbidopa, benserazide. Agonisti dopaminergici ergolinici: apomorfina, pergolide, bromocriptina. Agonisti dopaminergici non ergolinici: ropirinolo, pramipexolo, rotigotina. Inibitori irreversibili della MAO-B: selegilina, rasagilina. Inibitori delle COMT: entacapone e tolcapone. Antagonisti colinergici che superano la barriera ematoencefalica: benzatropina, triesifenidile, prociclidina. Uso degli antistaminici per le loro proprietà anticolinergiche. Miorilassanti centrali: mefenesina, clorfenesina carbammato.

Sintesi: Selegilina.

#### **Farmaci Stimolanti del SNC**

Farmaci stimolanti il SNC: l'efedrina. Meccanismo d'azione diretto dell'efedrina. Anfetamina: meccanismo d'azione. Sostanze anfetamino-simili: metamfetamina, propilesedrina, metilfenidato. Dipendenza fisica e psichica. L'attivazione del circuito della

gratificazione. Le proprietà stimolanti della cocaina e il suo meccanismo d'azione. Stimolanti psicomotori: nicotina, xantine. Acido Arachidonico ed anandamide. Sostanze anandamido-simili: tetraidrocannabinoidi. Sostanze allucinogene: ecstasy (metilendioossimetanfetamina, MDMA), dietilammide dell'acido lisergico (LSD), mescalina, ketamina. Effetti collaterali e danni irreversibili causati dalle sostanze allucinogene.

Sintesi: Amfetamina.

#### **Farmaci antiobesità**

Leptina: l'ormone che regola l'appetito. Sostanze anoressizzanti: farmaci ad attività noradrenergica. Fentermina, fendimetrazina, fenilpropanolamina, dietilpropione. Farmaci ad attività serotoninergica: d-fenfluramina, sertralina. Stimolatori della lipolisi: 3-agonisti. Inibitori della lipasi pancreatica: orlistat.

#### **Farmaci antiemicranici**

Le emicranie. Farmaci usati nel trattamento degli attacchi acuti di emicrania. Gli antinfiammatori non steroidei. Gli alcaloidi ergotaminici: ergotamina e diidroergotamina. Gli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub>: sumatriptan e naratriptan. Farmaci usati nel trattamento profilattico delle emicranie. I bloccanti -adrenergici. I Ca<sup>2+</sup>-antagonisti: cinnarizina, flunarizina, nimodipina. Gli inibitori della sintesi del monossido d'azoto. Gli antagonisti 5-HT<sub>2B</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>.

#### **Farmaci antilipemici**

Classificazione delle iperlipemie. Le lipoproteine: HDL, LDL, VLDL. Principali farmaci di interesse clinico. Farmaci ipotrigliceridemici: i fibrati. Meccanismo d'azione e SAR. Farmaci ipocolesterolemici: le statine. Classificazione in generazioni, farmacoforo, SAR e meccanismo d'azione. Resine sequestranti gli acidi biliari: colestiramina e colestipolo. Inibitori irreversibili del trasportatore intestinale degli steroli NPC1L1: ezetimibe. Altri farmaci: il probucolo e la niacina.

Sintesi: Clofibrato.

#### **Farmaci Antidiabetici**

Storia del Diabete e dell'Insulina. Pancreas e sua funzionalità. Glicemia e sua regolazione attraverso glucagone e insulina. Sintesi dell'insulina, struttura della proinsulina. Secrezione dell'insulina. Recettore dell'insulina: attivazione ed effetti cellulari e metabolici. Diabete mellito: incidenza e classificazione. Trattamento del Diabete Mellito. Terapia Insulinica: Insuline di Origine Animale, Insuline di origine biotecnologica. Classificazione Clinica: Insulina ultrarapida, Insulina regolare o rapida, Insulina ad azione intermedia, Insulina ultralenta. Vie di Somministrazione. Solfoniluree: strutture, meccanismo, SARs e classificazione in generazioni. Glinidi: strutture e farmacoforo. Farmaci che agiscono sul sistema incretinico, biguanidi, tiazolidindioni, Inibitori -glucosidasi.

#### **Farmaci Anestetici Generali**

Il dolore e la sua trasmissione. Anestesia generale: fasi dell'anestesia. Classificazione anestetici generali. Ipno-induttori: barbiturici, benzodiazepine, propofol, ketamina. Oppioidi: morfina, fentanil e suoi derivati. Miorilassanti: vecuronio, pancuronio, succinilcolina. Anestetici inalatori e relativa farmacocinetica: N<sub>2</sub>O, alotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano. Coefficiente di partizione olio/gas. Concentrazione alveolare minima (MAC). Tossicità (es. ipertermia maligna).

## **General part**

Definition of drug. Pharmacodynamics. Receptor: definition and characteristics. Classification of receptors. Receptor site and its specificity. Allosteric sites and accessory sites. Ligand-receptor interaction: role of the chemical bond in the receptor interaction. Ionotropic receptors: structure and characteristics. Activation mechanisms of ionotropic receptors: voltage-dependent receptors, activatable receptors for phosphorylation. G protein coupled receptors: structure and activation of the G protein cycle. Role of the  $\alpha$  portion of the G protein. Effectors of the  $\beta\gamma$  portion and effects mediated by  $G_s$ ,  $G_i$ ,  $G_q$ ,  $G_o$ . Structure and functional groups of the main endogenous ligands of ionotropic receptors and metabotropics: Gaba, Glycine, Aspartate, Glutamate, Acetylcholine, Adrenaline, Noradrenaline, Serotonin, Dopamine, Histamine. Receptors with protein kinase activity. GTP-asic single-stranded transmembrane receptor. Stereochemical characteristics of the amino acid side chains of the receptor site. Role of stereochemistry in receptor and enzymatic interaction. Definition of eutomer and distomer. Functional and structural homology. Pharmacophore and structure-activity relationships (SAR). Concept of affinity and intrinsic activity. Definition of agonist, partial agonist, inverse agonist, antagonist. cellular excitability. Impulse conduction mechanism. Chemical synapses: structure, role of vesicles, mechanisms of synthesis and storage of the mediator, its quantum release. The postsynaptic receptors. Presynaptic foot mediator reuptake mechanism. Characteristics of the receptor site of the main neurotransmitters: Serotonin, Dopamine, Histamine, Acetylcholine, Noradrenaline. Drug-receptor interactions. Electronic interactions. Bonds involved in the drug-receptor complex: covalent bond, ionic bond, hydrogen bond, charge transfer complexes, Van der Waals forces and other interactions. Steric interactions: steric effects in the drug-receptor complex. Pharmacokinetics. Physico-chemical properties of drugs. ADME scheme.

## **Special Part**

### **Sedative-Hypnotics Drugs**

Membrane potential: chloride channels and their endogenous mediator. Gabaergic fiber: structure of GABA and its binding site. GABA agonists and antagonists: gabaculin, muscimol and bicuculin. Positive exogenous allosteric mediators of chloride channels. First drugs used: ethanol, chloral hydrate, paraldehyde, hydroxyzine. Mechanism of action, metabolism and toxicity. Barbiturates: mechanism of action. The lactam-lactimic tautomerism. Structure-activity relationships. The  $pK_a$  necessary to overcome the blood brain barrier, the activity of barbiturates according to their lipophilicity. Classification of barbiturates according to their lipophilicity. Classification of barbiturates based on induction

time and duration of action. Metabolism and toxicity of barbiturates. Benzodiazepines: mechanism of action. Identification of the allosteric site of benzodiazepines and its characteristics. Pharmacophore and structure-activity relationships. Benzodiazepine antagonist drugs: flumazenil. Other drugs with anxiolytic activity. Imidazo-pyridine derivatives: Zolpidem and Alpidem. Zopiclone.

Synthesis: Phenobarbital, Diazepam, Lorazepam.

### **Antiepileptics Drugs**

Epilepsy. Characteristics of the various types of epileptic manifestations. Possible pharmacological interventions. Resting potential stabilizing drugs: use of barbiturates and benzodiazepines for their anticonvulsant activity. Drugs that reduce the intensity of the stimulus by modulating the presynaptic Na<sup>+</sup> channels: hydantoin derivatives; carbamazepine and its derivatives; lamotrigine. Drugs that reduce the intensity of the stimulus by modulating the presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels: oxazolidinedione, succinimide and glutarimide derivatives. Reversible and irreversible inhibitors of the GABA-transaminase enzyme. Drugs that inhibit GABA re-uptake: tiagabine. NMDA and non-NMDA ionotropic receptors. Drugs that limit the impulse: glutamate antagonists. New antiepileptics: lacosamide, zonisamide, topiramate, gabapentin, levetiracetam.

Synthesis: Carbamazepine, Valproic Acid.

### **Local anesthetics Drugs**

The voltage-gated Na<sup>+</sup> channels. Substances that act with the mechanism of action of general anesthetics but active only locally: benzyl alcohol, chlorbutanol, menthol, phenol, eugenol. Substances of natural origin capable of blocking the Na<sup>+</sup> channels: tetrodotoxin. Cocaine: structural characteristics and pharmacophore. Ester and amide derivatives: benzocaine, procaine, tetracaine, propoxycaine, procainamide, lidocaine, mepivacaine, bupivacaine, ropivacaine. Local etheral, ketone and carbamyl anesthetics. Mechanism of action and routes of administration. Toxicity.

Synthesis: Lidocaine, Procaine.

### **Calcium channel blockers Drugs**

Classification of Ca<sup>2+</sup> channels. L-type voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels: anatomical structure and location. Conformational stages of Ca<sup>2+</sup> channels. Therapeutic effects mediated by the activation of L-type Ca<sup>2+</sup> channels: antihypertensive, antianginal, antiarrhythmic. Classification, selectivity, mechanism of action and therapeutic uses of calcium channel blockers. Arylalkylamines derivatives: verapamil. 1,5 benzothiazepine derivatives: diltiazem. 1,4-dihydropyridine derivatives: pharmacophore portion and interaction with the Ca<sup>2+</sup> channel. Nifedipine, amlodipine, felodipine, nicaldipine, isradipine, nimodipine, nitrendipine, nisoldipine. Toxicity of calcium channel blockers. Football-agonists: Bay-K 8644.

Synthesis: Nifedipine, Nicaldipine.

### **Antiarrhythmics Drugs**

Phases of the action potential of heart cells. Physiology of the heartbeat and etiopathogenesis of arrhythmias. Atrial and ventricular arrhythmias; the phenomenon of re-entry. Possible pharmacological interventions. Vaughan-Williams classification. Class I drugs: blockers of Na<sup>+</sup> channels; class IA: quinidine, procainamide, diisopyramide; class Ib: lidocaine, tocainide, mexiletine, phenytoin; IC class: flecainide, encainide. Heart rate. Effects mediated by sympathetic and parasympathetic stimulation. Class II drugs: - blockers - propranolol, metoprolol, acebutolol, esmolol, sotalol. Class III drugs: K<sup>+</sup> channel blockers - amiodarone, dronedarone, ivabradine and its derivatives. Class IV drugs: Ca<sup>++</sup> - antagonists, diltiazem and verapamil.

Synthesis: Diltiazem, Verapamil.

### **Drugs used in the treatment of heart failure**

Structure and physiology of the heart. Congestive heart failure. Cardiac glycosides: structure, pharmacophore and mechanism of action. Interaction with the Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> - ATPase pump. Digoxin and digitoxin: pharmacological differences, digitizing dose and maintenance dose. Toxicity of digitalis. Drugs used in non-severe heart failure. Beta-1 adrenergic receptor agonists: dobutamine. The isoforms of phosphodiesterases, their localization and mediated effects of their inhibition. Phosphodiesterase III inhibitors: milrinone and amrinone. Calcium sensitizers of myofibrils: levosimendan, pimoobendan. Beta-blocking drugs: metoprolol, bisoprolol, carvedilol.

### **Antianginal Drugs**

Angina pectoris: pathophysiology, classification, risk factors. Therapeutic approaches and antianginal drugs. Organic nitrites and nitrates, eg: nitroglycerin, amyl nitrite, erythryl tetra nitrate, molsidomine. Structures, mechanism of action, duration of action based on lipophilicity. Limitations and formulations. Coronarodilators: Dipyridamole, Hydralazine and derivatives, Derivatives of khellin. Structures, mechanisms of action and therapeutic uses. Ca<sup>2+</sup> antagonists: dihydropyridines, diltiazem and verapamil. ATP-sensitive potassium channels in heart cells. Activators of K<sup>+</sup> channels: Benzopyranes (structures and SAR), Cyanoguanidines, Thioformamides. -antagonists: propranolol, atenolol, bisoprolol, acebutolol. Negative chronotropic effects and cardiac selectivity.

### **Drugs active on the renin-angiotensin system**

Blood pressure and compensatory physiological mechanisms for its modifications. The renin-angiotensin system: synthesis and biological activity of angiotensin II. Structure and mechanism of hydrolysis of renin and ACE endopeptidases. Renin inhibitors: remikiren, zankiren and aliskiren and their interaction with the active site of the enzyme. ACE inhibitors: comparison with the physiological substrate, mechanism of action and SAR. Sulfhydryl derivatives: captopril and zofenopril. Carboxyl derivatives: enalapril, lisinopril, cilazapril, benazepril, spirapril. Phosphonic and phosphinic derivatives: fosinopril and ceronapril. Pharmacokinetics of ACE inhibitors. Angiotensin II receptors: localization and effects mediated by their activation. Angiotensin II receptor antagonists: the sartans. Biphenyl derivatives: valsartan, losartan and irbesartan. Benzimidazole derivatives: telmisartan, candesartan and its prodrugs. The atrial natriuretic factor and its degradation by the NEP. NEP inhibitors: ecadotril. ACE-NEP inhibitors: omapatrilat and sampatrilat. Endothelin and its receptors. Endothelin receptor antagonists: bosentan and tezosentan.

Synthesis: Captopril, Enalapril.

### **Non-steroidal anti-inflammatories Drugs**

Phenomenon of inflammation. Structure of arachidonic acid. Structure and biosynthesis of prostaglandins, prostacyclins, thromboxanes and leukotrienes. Cyclooxygenase and lipoxygenase: catalytic site and enzymatic activity. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanism of action. Irreversible cyclooxygenase inhibitors: acetylsalicylic acid. Reversible cyclooxygenase inhibitors. Derivatives of salicylic acid: diflunisal. Anthranilic acid derivatives: mefenamic acid, meclophenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid. Aniline derivatives: paracetamol. Phenylbutazone and Oxyphenylbutazone. Arylacetic derivatives: alclofenac, indomethacin and its derivatives, sulindac, diclofenac, zomepirac, tolmetin. 2-phenylpropionic derivatives: ibuprofen, ketoprofen, phenoprofen, naproxen. Nabumetone and its mild anti-inflammatory activity: theories on the mechanism of action. Cyclic derivatives: ketorolac. Oxicams: piroxicam, droxicam, tenoxicam. Activation mechanism of oxicams. COX-1 and COX-2: differences in catalytic sites. COX-2 selective substances: nimesulide, coxib, pyrazolones and pyrazolidinediones. Toxicity of NSAIDs.

Synthesis: Diclofenac, Indomethacin.

## **Steroidal anti-inflammatories Drugs**

Hemineuronal corticoid glucocorticoids: synthesis and biological activities. Cortisone drugs: mechanism of action, interaction with the receptor site, pharmacophore and SAR - effects derived from -hydroxylation on C11; C1-C2 oxidation; fluorination on C6 and C9; oxidation of C3; methylation and hydroxylation of C16. Drugs used systemically and drugs used topically with local activity: methods of functionalization of the steroid nucleus.

## **Narcotic analgesics Drugs**

Pain impulse transmission mechanism. The paleospinothalamic way and the neospinothalamic way. Role of endogenous opioid peptides in the transmission of the pain impulse. Effects of the simultaneous administration of an analgesic such as morphine. up-regulation phenomenon, addiction and related mechanisms. Physical and psychic dependence on opioids. The pharmacophore portion of the message and the address portion of the enkephalins. Structural and functional homology of enkephalins. The enkephalin receptors and their distribution. Interaction between enkephalins and opioid receptors. Dynorphin and its  $\mu$ -selective agonism. Morphine: origin, structure and mechanism of action. Structure-activity relationships. Morphine-like derivatives: oxycodone, hydromorphone, oximorphone, N-hexylmorphine. Oripavine derivatives: PET, etorphine, diprenorphine and buprenorphine. Activity and selectivity of action of oripavine derivatives. Antagonists: naloxone, naltrexone, nalorphin. Morfinani: levorphanol, cyclorphanol, dextromorphan. Benzomorphanes: -metazocine, pentazocine, cyclazocine, phenazocine. Phenylpiperidines: meperidine, prodine, bemidone, ketobemidone. Minimum energy conformation and bioactive conformation of phenylpiperidine derivatives. Diphenoxylate and loperamide: structure and mechanism of action. Piperidine-4-substituted: fentanyl and its derivatives. Phenylpropylamines: methadone, propoxyphene. New generation derivatives: tramadol and tapentadol.

Synthesis: Buprenorphine, Methadone, Fentanyl.

## **Adrenergics Drugs**

General characteristics of the vegetative nervous system. The sympathetic nervous system. Actions of adrenergic stimulation. Structure and synthesis of noradrenaline. and adrenergic receptors, their localization and types of G protein coupled to them. Norepinephrine interactions at its receptor site. Adrenergic agonists and their selectivity for  $\alpha$  and  $\beta$  receptors. Mechanism of action, chemical classification, SAR and therapeutic uses. Non-selective adrenergic agonists: phenylephrine, ritodrine, ephedrine.  $\beta_1$  adrenergic agonists: imidazoline derivatives. Oxymetazoline, xylometazoline, naphazoline, tetrahydrozoline.  $\beta_2$  adrenergic agonists: clonidine, guanabenz, guanfacine, -methyldopa.  $\beta_1$  adrenergic agonists: terbutaline, salbutamol, salmeterol, bitolterol. Drugs that inhibit norepinephrine biosynthesis enzymes: -methyltyrosine, carbidopa. Adrenergic antagonists: therapeutic uses. Competitive  $\beta_1$  antagonists: piperazinylquinazoline: Prazosin, terazosin, doxazosin, trimazosin, alfuzosin. Tamsulosin. Irreversible  $\beta_1$  antagonists: alkylating agents: dibenamine, phenoxybenzamine. Alkylation mechanism of the receptor.  $\beta_2$  antagonists: yohimbine. Drugs that inhibit the storage of noradrenaline: reserpine. Non-selective antagonists: imidazolines. Phentolamine, tolazoline, idazoxan. -blockers: from dichloroisoprenaline to propranolol. Other non-selective -blockers: pindolol, timolol, nadolol, labetalol. Side effects of non-selective -blockers. Selective  $\beta_1$  partial agonists: acebutolol, atenolol, esmolol, metoprolol.

Synthesis: Propranolol, Prazosin.

## **Cholinergics Drugs**

Parasympathetic nervous system. Effects of cholinergic stimulation. Structure and synthesis of acetylcholine. Acetylcholinesterase or AchE. Muscarinic receptors, their localization and types of G protein coupled to them. Cholinergic agonists with direct and indirect action: methacholine, carbachol, betanecol. Therapeutic uses. Direct agonists of natural origin: muscarine, arecoline, pilocarpine. Indirect agonists: AchE inhibitors. Reversible AchE inhibitors: physostigmine and synthetic derivatives. Neostigmine and pyridostigmine. Therapeutic uses. Irreversible AchE inhibitors: organo-phosphoric compounds and their use: sarin, dyflos, malathion, parathion. Mechanism of action of the main antidote: iodide pralidoxime. Muscarinic antagonists of natural origin: atropine, scopolamine. Therapeutic uses. Quaternary derivatives with spasmolytic activity: scopolamine butyl bromide, valetamate bromide, bevonium methyl sulfate, otylonium bromide, metanteline bromide. Antiasthmatic derivatives: ipratropium and tiotropium. Pharmacokinetic selectivity of muscarinic antagonists. Selective M1 antagonists: pyrenzepine and telenzepine. M2 selective antagonists: AF DX-116. Nicotinic receptors: classification and localization. Antagonists of NN receptors located at the ganglionic or ganglionic level: therapeutic uses. Depolarizing antagonists: hexamethonium. Non-depolarizing antagonists: trimetaphane, mecamlamine. NM receptor antagonists located at the neuromuscular plaque level: therapeutic uses. Depolarizing antagonists: decamethonium, succinylcholine. Non-depolarizing antagonists: tubocurarine, pancuronium, vecuronium.

### **Diuretics Drugs**

Kidney physiology. The renal glomerulus: reabsorption unit. Classification and therapeutic uses of drugs with diuretic activity. Carbonic anhydrase inhibitors of the proximal convoluted tubule: benzenesulfonamide, acetazolamide, metazolamide; compounds of the sulfonyl series: chlorphenamide, diclorfenamide, chloraminophenamide. Mechanism of action and therapeutic and side effects. Diuretics active on the distal convoluted tubule: derivatives of the thiazide and carbonyl series. chlorothiazide, hydrochlorothiazide, meclotiazide, indapamide, chlorthalidone. Diuretics active on the ascending tract of the loop of Henle: drastic diuretics or loop diuretics. Furosemide, bumetanide, ethacrynic acid. Mechanism of action of ethacrynic acid. Loss of K<sup>+</sup> and interference with lipid metabolism. Aldosterone activity: the main antidiuretic hormone. Diuretics active on the collecting duct: K<sup>+</sup> sparing diuretics. Antagonist drugs of the aldosterone receptor: eplerenone, potassium canrenoate, spironolactone. Substances that block the Na<sup>+</sup> + ENaC channels: amiloride, triamterene. Osmotic diuretics: mannitol, glycerol. Use of osmotic diuretics in the resorption of edema.

Synthesis: Furosemide.

### **Antihistamines Drugs**

Structure, synthesis and physiological effects of histamine. Histamine receptors: H1, H2, H3; their localization and the types of G protein coupled to them. Interactions between histamine and the receptor site. Actions mediated by H1 and H2 receptors. H1 antagonists: therapeutic uses and side effects. Non-selective first generation antihistamines with double central and peripheral components: ethylenediamine derivatives. Pyrylamine, metaphenylene. Propylamine derivatives: chlorpheniramine, triprolidine. Ethanolamine derivatives or basic ethers: definidramine, medrilamine. Piperazine derivatives: cyclizine, chlorcyclizine. Phenothiazine derivatives: promethazine. Pharmacophore and SAR. Other tricyclic derivatives: cyproheptadine, azatadine. Second generation non-selective antihistamines with a single peripheral component. Piperidine derivatives: terfenadine, loratidine. Piperazine derivatives: cetirizine. Mast cell membrane stabilizing preventive drugs: chromoglycic acid.

Synthesis: Diphenhydramine.

### **Antiulcer drugs**

Aetiopathogenesis and manifestations of peptic ulcer. H2 antagonists in the treatment of

peptic ulcer. Regulatory mechanisms of gastric acid secretion. Selective H<sub>2</sub> antagonists: from burinamide to cimetidine. Other H<sub>2</sub> antagonists: ranitidine, nizatidine, famotidine. Irreversible inhibitors of the H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup>-ATPase pump of the gastric parietal cell: omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole. Mechanism of action. Gastrin receptor antagonists: YM022. Prostaglandin analogs: misoprostol.

Synthesis: Ranitidine.

### **Neuroleptics Drugs**

Schizophrenia: negative and positive symptoms. The genetic component of schizophrenia. Neuronal pathways and dopaminergic receptors in the CNS. The frontocortical-mesoencephalic pathway and dopaminergic receptors of type D<sub>4</sub>. Non-selective dopaminergic antagonists: phenothiazine derivatives. Structure, chemical classification and SAR of the main phenothiazine derivatives: chlorpromazine, triflupromazine, perphenazine, fluphenazine. Thioxanthene derivatives: chlorprothixene, clopenthixol, flupenthixol. Side effects of non-selective dopaminergic antagonists. Selective dopaminergic antagonists for D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> receptors. Parafluorobutyrophenone derivatives: haloperidol, droperidol. Parafluorodiphenylbutylpiperidine derivatives: pimozide. Selective dopaminergic antagonists for D<sub>4</sub> receptors: atypical neuroleptics. Dibenzoazepine derivatives: clozapine, loxapine, clotiapine. Partial peripheral D<sub>2</sub> receptor agonists used as antiemetics. Benzamides: metoclopramide, sulpiride. Long-acting antipsychotics.

Synthesis: Haloperidol.

### **Antidepressants Drugs**

Depression: positive and negative symptoms. The genetic component of depression. Serotonin: structure and synthesis. Effects mediated by serotonin. Tricyclic or thymoleptic antidepressants: the various theories formulated on the mechanism of action. Effects of treatment. Drugs with greater selectivity for serotonergic and noradrenergic action: fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertraline. MAO inhibitor drugs or timers. Non-selective and irreversible first generation drugs: iproniazid, nialamide, pargiline. Second generation MAO-A selective and irreversible drugs: chorgiline. Third generation MAO-A selective and reversible drugs: moclobemide. Incompatibility with tyramine or octopamine. Partial agonists of presynaptic 5HT<sub>1A</sub> serotonergic receptors: buspirone, gepirone, trazodone. Drugs that work by enhancing noradrenergic transmission: roboxetine. Antitimidity drugs: modafinil. Drugs used in the treatment of manias: lithium salts, monophosphatase inhibitors.

Synthesis: Imipramine.

### **Antiparkinsonians Drugs**

Parkinson's disease. Parkinsonian disease symptoms. Dopamine deficiency along the nigrostriatal pathway. The substantia nigra. Oxidative stress. The altered dopamine-acetylcholine balance in Parkinson's disease and possible pharmacological interventions. Dopaminergic agonists: L-DOPA, absorption and transport mechanism at the central level. Side effects of L-DOPA therapy. Dopa-decarboxylase inhibitors: carbidopa, benserazide. Ergolinic dopaminergic agonists: apomorphine, pergolide, bromocriptine. Non-ergolinic dopaminergic agonists: ropyrinol, pramipexole, rotigotine. Irreversible MAO-B inhibitors: selegiline, rasagiline. COMT inhibitors: entacapone and tolcapone. Cholinergic antagonists that cross the blood brain barrier: benztropine, trihexyphenidyl, procyclidine. Use of antihistamines for their anticholinergic properties. Central muscle relaxants: mefenesin, chlorphenesin carbamate.

Synthesis: Selegiline.

### **CNS stimulants**

CNS stimulating drugs: ephedrine. Direct mechanism of action of ephedrine.



Amphetamine: mechanism of action. Amphetamine-like substances: methamphetamine, propylhexedrine, methylphenidate. Physical and psychic dependence. Activation of the gratification circuit. The stimulating properties of cocaine and its mechanism of action. Psychomotor stimulants: nicotine, xanthines. Arachidonic acid and anandamide. Anandamido-like substances: tetrahydrocannabinoids. Hallucinogenic substances: ecstasy (methylenedioxymethamphetamine, MDMA), lysergic acid diethylamide (LSD), mescaline, ketamine. Side effects and irreversible damage caused by hallucinogenic substances.

Synthesis: Amphetamine.

### **Anti-obesity drugs**

Leptin: the hormone that regulates appetite. Anorectic substances: drugs with noradrenergic activity. Phentermine, phendimetrazine, phenylpropanolamine, diethylpropion. Drugs with serotonergic activity: d-fenfluramine, sertraline. Lipolysis stimulators:  $\beta$ -agonists. Pancreatic lipase inhibitors: orlistat.

### **Anti-migraine drugs**

Migraines. Medicines used in the treatment of acute migraine attacks. Non-steroidal anti-inflammatories. The ergotamine alkaloids: ergotamine and dihydroergotamine. The 5-HT<sub>1</sub> receptor antagonists: sumatriptan and naratriptan. Drugs used in the prophylactic treatment of migraines. The  $\alpha$ -adrenergic blockers. The Ca<sup>2+</sup> antagonists: cinnarizine, flunarizine, nimodipine. Inhibitors of nitrogen monoxide synthesis. The 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> antagonists.

### **Anti-lipemic drugs**

Classification of hyperlipemias. Lipoproteins: HDL, LDL, VLDL. Main drugs of clinical interest. Hypotriglyceridemic drugs: fibrates. Mechanism of action and SAR. Hypocholesterolemic drugs: statins. Classification in generations, pharmacophore, SAR and mechanism of action. Resins sequestering bile acids: cholestyramine and colestipol. Irreversible inhibitors of the intestinal sterol transporter NPC1L1: ezetimibe. Other drugs: probucol and niacin.

Synthesis: Clofibrate.

### **Antidiabetic Drugs**

History of Diabetes and Insulin. Pancreas and its functionality. Glycemia and its regulation through glucagon and insulin. Synthesis of insulin, structure of proinsulin. Insulin secretion. Insulin receptor: activation and cellular and metabolic effects. Diabetes mellitus: incidence and classification. Treatment of Diabetes Mellitus. Insulin Therapy: Insulins of Animal Origin, Insulins of Biotechnological Origin. Clinical Classification: Ultra-Fast Insulin, Regular or Rapid Insulin, Intermediate-Acting Insulin, Ultra-Slow Insulin. Routes of Administration. Sulfonylureas: structures, mechanism, SARs and classification in generations. Glinides: structures and pharmacophore. Drugs acting on the incretin system, biguanides, thiazolidinediones,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors.

### **General anesthetics**

Pain and its transmission. General anesthesia: stages of anesthesia. General anesthetics classification. Hypno-inducers: barbiturates, benzodiazepines, propofol, ketamine. Opioids: morphine, fentanyl and its derivatives. Muscle relaxants: vecuronium, pancuronium, succinylcholine. Inhalation anesthetics and related pharmacokinetics: N<sub>2</sub>O, halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane. Oil / gas partition coefficient. Minimum alveolar concentration (MAC). Toxicity (e.g. malignant hyperthermia).