



FOYE'S Principi di Chimica Farmaceutica

Sesta edizione italiana sulla settima americana

Dello stesso Editore

- ABBOTTO/PAGANI – Chimica eterociclica
ALBERGHINA – Questionario di chimica e biochimica
ALESCIO – Biologia dinamica
AMEND/MUNDY/ARMOLD – Chimica generale, organica e biologica
ARANEO – Chimica
ARIENTI – Le basi molecolari della nutrizione
ARIENTI – Un compendio di biochimica per le lauree triennali
BAUER/BIRK/MARKS – Introduzione alla chimica
BELLINI/MANUZIO – Fisica per le scienze della vita
BERCHIESI/SANTINI – L'acustica molecolare in chimica
BERSANI et al. – Elementi di fisica
BERSANI et al. – Fisica biomedica
BOLOGNANI – Bioenergetica
BOLOGNANI/VOLPI – Tavole metaboliche
BRUNI – Farmacognosia generale
BRUNI/NICOLETTI Dizionario di erboristeria e di fitoterapia
CABRAS/MARTELLI – Chimica e tecnologia degli alimenti
CABRAS/TUBEROSO – Analisi dei prodotti alimentari
CALDERA/BURTI – Manuale di chimica e biochimica clinica
CASTINO/ROLETTO – Statistica applicata
COOPER – La cellula. Un approccio molecolare
COZZANI/DAINESE – Biochimica degli alimenti e della nutrizione
D'ISCHIA – La chimica inorganica in laboratorio
DEWICK – Chimica, biosintesi e bioattività delle sostanze naturali
DUFF – Principi di geofisica
DURANTI/PAGANI – Enzimologia
EVANGELISTI/RESTANI – Prodotti dietetici
FABBRI – La trasformazione chimica
FANTONI/BOZZARO/DEL SAL/FERRARI – Biologia cellulare e genetica
FURLANUT – Farmacologia generale e clinica per le lauree triennali
GALLI – Tossicologia
GALZIGNA – Introduzione alla biochimica clinica e patologica
GALZIGNA – Principi di enzimologia
GARRETT – Biochimica
HAGE/CARR – Chimica analitica ed analisi quantitativa
HEIMLER/BANDINELLI – Chimica inorganica
JOHNSTONE/WEBB – Energia, caos e reazioni chimiche
KAMAL – 1000 problemi svolti in fisica classica
KATZUNG – Farmacologia generale e clinica
LEPORATTI/FODDAI/TOMASSINI – Testo-atlante di anatomia vegetale e delle piante officinali
LEWIS – Genetica umana
MADER – Biologia. L'essenziale
MAFFEI – Biochimica vegetale
MARZONA – Chimica delle fermentazioni
MASTERTON/HURLEY – Chimica: principi e reazioni
MATHEWS – Biochimica
MAUGINI – Botanica farmaceutica
McMURRY – Chimica organica
MICHELIN LAUSAROT/VAGLIO – Stechiometria per la chimica generale
MIESSLER/TARR – Chimica inorganica
MORASSI/SPERONI – Il laboratorio chimico
NEVE – Chimica di coordinazione
PASQUA – Biologia cellulare e biotecnologie vegetali
PASQUA/ABBATE/FORNI – Botanica generale e diversità vegetale
PEDULLI – Metodi fisici in chimica organica
PETRUCCI – Chimica generale
PONTICELLI/USAI – Chimica generale e inorganica con elementi di chimica organica (per lauree triennali)
RADAELLI/CALAMAI – Chimica del terreno
SAMAJA/PARONI – Chimica e biochimica per le lauree triennali dell'area biomedica
SANTAGADA/CALIENDO – Peptidi e peptidomimetici
SANTANIELLO/ALBERGHINA/COLETTA/MARINI – Principi di chimica generale e organica
SAVELLI/BRUNO – Analisi chimica farmaceutica
SENATORE – Biologia cellulare e botanica farmaceutica
SICA/ZOLLO – Chimica dei composti eterociclici farmacologicamente attivi
SILIPRANDI/TETTAMANTI – Biochimica medica
SLOWINSKI/WOLSEY/MASTERTON – Esperimenti di laboratorio di chimica generale e inorganica con analisi qualitativa per il I anno
SPANDRIO – Principi e tecniche di chimica clinica
TINTI – Biochimica e biologia molecolare
WADE – Fondamenti di chimica organica
WHITTEN/DAVIS/PECK/STANLEY – Chimica
ZIEGLER – Conoscenze attuali in nutrizione



FOYE'S Principi di Chimica Farmaceutica

A cura di

THOMAS L. LEMKE, PHD

*Professor Emeritus
College of Pharmacy
University of Houston, Houston, Texas*

DAVID A. WILLIAMS, PHD

*Professor Emeritus of Chemistry
Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts*

Con la collaborazione di

VICTORIA F. ROCHE, PHD

*Professor of Pharmacy Sciences
School of Pharmacy and Health Professions
Creighton University, Omaha, Nebraska*

S. WILLIAM ZITO, PHD

*Professor of Pharmaceutical Sciences
College of Pharmacy and Allied Health Professions
St. John's University, Jamaica, New York*

Sesta edizione italiana sulla settima americana
a cura di

F. DALL'ACQUA

Con la collaborazione di

R. AMOROSO - D. BARLOCCO - G. CALIENDO - R. CERRI - G. CIRRI
S. DALL'ACQUA - D. DALZOPPO - V. DE FILIPPIS - C. DE MICHELI
P. DIANA - R. DI SANTO - C. FRANCHINI - R. FRUTTERO - B. GATTO - S. GRASSO
S. GUGLIELMO - A. MINARINI - S. MORO - E. NOVELLINO - C. PIZZA
A. RITIENI - M.N. ROMANELLI - G. RONSISVALLE - A. SALVADOR - V. SANTAGADA
R. SILVESTRI - B. TASSO - V. TUMIATTI - G. ZAGOTTO

PICCIN

Questa è una traduzione italiana autorizzata di
FOYE'S PRINCIPLES OF MEDICINAL CHEMISTRY, Seventh Edition
a cura di Thomas L. Lemke e David A. Williams
con la collaborazione di Victoria F. Roche e S. William Zito
published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA
Copyright © 2013 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business
Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title

Tutti i diritti sono riservati

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA E IN QUALSIASI FORMA

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore.
Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

AVVERTENZA

Indicazioni accurate, effetti indesiderati, e dosaggi per i farmaci sono indicati nel libro, ma è possibile che cambino. Il lettore deve esaminare le informazioni contenute nel foglietto illustrativo dei prodotti medicinali menzionati. Gli Autori, curatori, editori, o distributori non sono responsabili per errori od omissioni o per qualsiasi conseguenza derivante dall'applicazione delle informazioni di quest'opera e non danno nessuna garanzia, esplicita o implicita, rispetto al contenuto della pubblicazione. Gli autori, curatori, editori e distributori non si assumono nessuna responsabilità da qualsiasi lesione o danno a persone o cose derivante da questa pubblicazione

ISBN 978-88-299-2663-3

Stampato in Italia

Questo libro è dedicato ai nostri studenti ed ai nostri colleghi accademici che guidano questi studenti nei principi e nelle applicazioni della chimica farmaceutica. La sfida per gli studenti consiste nel dominare gli aspetti chimici, farmacologici, farmaceutici e terapeutici dei farmaci e utilizzare la conoscenza della chimica farmaceutica per comunicare efficacemente con i clinici che prescrivono, con le infermiere e con gli altri membri del team della cura della salute ed anche per discutere della terapia dei farmaci con i pazienti.

*Thomas L. Lemke
David A. Williams
Victoria F. Roche
S. William Zito*

Presentazione dell'edizione italiana

Il *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* è giunto alla settima edizione americana, cui corrisponde la VI edizione italiana.

Vorrei ricordare che l'Editore Piccin, nel lontano 1974, quando ha avuto per le mani la prima edizione del *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, ha intuito immediatamente l'importanza di quell'opera nel campo della chimica farmaceutica italiana, e subito ha provveduto alla traduzione italiana con l'aiuto del Prof. Paolo Da Re. Successivamente, con ritmica puntualità, ha seguito l'evoluzione delle varie edizioni dei *Principles* pubblicate negli Stati Uniti, provvedendo alla loro traduzione in versione italiana. Siamo ora arrivati alla VI edizione italiana che corrisponde alla VII edizione americana.

La struttura della presente edizione è aggiornata rispetto alla precedente e diversi nuovi capitoli sono stati inseriti e precisamente il Capitolo 5, "Trasportatori di membrana dei farmaci"; il Capitolo 16, "Anestetici generali ed anestetici locali", il Capitolo 19, "Allucinogeni, stimolanti, droghe d'abuso correlate e loro potenziale terapeutico", ed il Capitolo 42, "Nutrizione e obesità".

Ricordo che la chimica farmaceutica è una disciplina chiave nella moderna scoperta dei farmaci e nella loro progettazione. Per la maggior parte del ventesimo secolo, la gran parte dei farmaci è stata scoperta o attraverso l'identificazione di componenti attivi di rimedi naturali tradizionali, o attraverso la progettazione razionale o per caso, mentre dal ventunesimo secolo la scoperta di nuovi farmaci è stata principalmente focalizzata sui bersagli dei farmaci e sullo screening altamente selettivo di target molecolari e sul disegno di farmaci assistito da computer.

Durante gli ultimi decenni la chimica farmaceutica ha fatto notevoli passi in avanti non soltanto sintetizzando nuovi composti ma anche comprendendo le basi molecolari della patologia ed il suo controllo, identificando i bersagli molecolari implicati nell'eziologia delle malattie e infine inventando specifici composti, che bloccano le biomolecole nella progressione di una malattia o che ne fermano il decorso. È noto che i chimici farmaceutici usano le relazioni tra struttura e attività per migliorare gli "hits nei lead compounds" ottimizzando la loro selettività verso uno specifico target e assicurando le proprietà farmacocinetiche che coinvolgono l'ADMET (assorbimento-distribuzione-metabolismo-escrezione-tossicità).

Inoltre, per venire incontro alla crescente richiesta delle scuole di farmacia americane di interagire più ef-

ficacemente con la clinica, nella VII edizione del *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* è stato evidenziato il ruolo del farmacista inteso come il tramite tra il sistema sanitario ed il paziente. A questo proposito è stata inserita una sessione di rilevanza clinica: all'inizio di ogni capitolo, un clinico con esperienza pratica ha provveduto a scrivere un commento relativo al significato clinico della chimica farmaceutica, con particolare riferimento alla classe dei farmaci riportati.

In particolare, all'inizio dei Capitoli 3 e 4 il clinico ha provveduto a redigere uno scenario clinico (mini-case) dei problemi reali terapeutici dello stato della patologia considerata.

È noto che il farmacista ha la responsabilità di migliorare la qualità della vita del paziente assicurando un uso appropriato dei farmaci. Per fare questo in modo adeguato, il farmacista deve saper sintetizzare le scienze di base come la chimica organica, la biochimica, la farmacologia e la farmacoterapia con le scienze farmaceutiche, nel tentativo di trovare una correlazione tra chimica farmaceutica e clinica; e in questo senso proprio l'aspetto clinico è stato sviluppato anche trattando vari "case reports".

In questo testo è stato messo in evidenza che i più utilizzati studi dei casi terapeutici e i casi clinici di chimica farmaceutica sono scenari clinici che presentano un paziente che necessita dell'intervento esperto del farmacista. Lo studente nel ruolo del farmacista valuta le condizioni cliniche e personali del paziente ed effettua una selezione del farmaco. In ogni caso, in uno studio di chimica farmaceutica sono indicate le strutture dei farmaci candidati. Gli studenti consultando questo testo dovranno effettuare un'approfondita analisi della relazione tra struttura e attività (SAR) e determinare alcuni parametri tra cui la potenza relativa, la selettività verso il recettore, la durata d'azione e i potenziali effetti collaterali, e quindi applicare le conoscenze raggiunte per le necessità terapeutiche del paziente.

Le scelte terapeutiche riportate sono state selezionate con cura per permettere allo studente di focalizzare la chimica rilevante per la terapia delle classi dei farmaci impiegate per il trattamento di una particolare patologia.

Un sentito ringraziamento va a tutti coloro che hanno contribuito con professionalità e competenza alla traduzione dei vari capitoli di questo libro, senza i quali esso non esisterebbe.

Un particolare ringraziamento alla Dottoressa Antonella Noventa della Casa Editrice Piccin, che con la sua

competenza e professionalità ha risolto i problemi editoriali e linguistici stabilendo un fattivo rapporto di collaborazione con i vari traduttori.

Un pensiero va rivolto al Prof. Paolo Da Re, che delle edizioni italiane del *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* è stato il primo artefice e collaboratore, ed al Prof. Sergio Caffieri che ha dato un notevole contributo alle ultime edizioni.

Infine con la traduzione di questa settima edizione, va ricordato il contributo di William O. Foye, la cui capacità di cogliere il grande sviluppo della chimica farmaceutica ha reso possibile la nascita dei *Principles of Medicinal Chemistry*, che si sono sviluppati attraverso successive edizioni fino ai giorni nostri.

Prof. Francesco Dall'Acqua



Prefazione

Come definito dalla IUPAC, la chimica farmaceutica è una disciplina basata sulla chimica, che coinvolge aspetti biologici, medici e farmaceutici della scienza. Essa è coinvolta con l'invenzione, la scoperta, il disegno, l'identificazione e la preparazione di composti, biologicamente attivi, lo studio del loro metabolismo, l'interpretazione del loro meccanismo d'azione a livello molecolare e la costruzione delle relazioni struttura-attività (SAR), che è il rapporto tra la struttura chimica e l'attività farmacologica per una serie di composti.

Se guardiamo indietro per 38 anni in occasione della prima edizione del *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, e per circa 63 anni per la prima edizione del testo di Wilson e Gisvold, *Organic Chemistry in Pharmacy* (più tardi rinominato *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*), possiamo vedere come l'insegnamento della chimica farmaceutica si sia evoluto nell'ultima metà del XX secolo. Sessanta anni fa la classificazione dei farmaci era basata sui gruppi funzionali chimici; nel 1970 era basata sul rapporto tra struttura chimica e attività farmacologica per una serie di composti, ed oggi la chimica farmaceutica coinvolge l'integrazione di questi principi con la farmacologia, la farmaceutica, e la terapia in un singolo corso multisequenziale denominato farmacodinamica, farmacoterapia, o con nomi simili. La scoperta e lo sviluppo dei farmaci manterranno sempre il proprio ruolo nella terapia farmacologica tradizionale, ma la loro applicazione alla farmaco-genomica può diventare la modalità del trattamento del futuro. Nella scoperta di nuovi farmaci, la tossico-genomica è usata per migliorare la sicurezza dei farmaci sottoposti alla U.S. Food and Drug Administration per studiare gli effetti avversi/tossici per tirare delle conclusioni sulla tossicità ed il rischio di sicurezza per i pazienti. Lo scopo della conoscenza della chimica organica, della biochimica, della farmacologia e della farmacoterapia permette allo studente di effettuare generalizzazioni, collegando le proprietà chimico-fisiche di piccole molecole organiche e peptidi al recettore e alle proprietà biochimiche dei sistemi viventi.

La creazione di nuovi farmaci è un processo complesso. La struttura di un farmaco deve essere tale da consentire un legame ad una specifica proteina correlata alla patologia (ad esempio un recettore) producendo effetti correlati. La forma è determinata dalla struttura centrale della molecola e dalla relativa orientazione dei gruppi funzionali a livello tridimensionale.

Perciò come conseguenza, queste generalizzazioni, corroborate da ripetuti esempi, saranno principi del-

la scoperta e meccanismi di farmaci, principi che descrivono la relazione strutturale tra differenti molecole organiche e le funzioni biomolecolari, che predicono i loro meccanismi attraverso cui controllare le malattie. La chimica farmaceutica è una disciplina chiave nella moderna scoperta dei farmaci e nella loro progettazione. Per gran parte del ventesimo secolo, la maggior parte dei farmaci fu scoperta o attraverso l'identificazione di componenti attivi di rimedi naturali tradizionali, o attraverso la progettazione razionale, o per caso.

Come siamo arrivati al ventunesimo secolo, la scoperta di nuovi farmaci è stata focalizzata sui bersagli dei farmaci e sullo screening altamente selettivo di target molecolari e sul disegno di farmaci assistito da computer per delineare lo sviluppo del farmaco.

La chimica farmaceutica ha fatto dei passi in avanti durante i decenni passati non soltanto sintetizzando nuovi composti ma anche comprendendo le basi molecolari di una malattia e il suo controllo, identificando i bersagli molecolari implicati nell'eziologia delle malattie e infine inventando specifici composti (chiamati "hits"), che bloccano le biomolecole nella progressione di una malattia o che fermino la malattia nel suo corso. I chimici farmaceutici usano le relazioni tra struttura e attività per migliorare gli "hits" in lead compounds ottimizzando la loro selettività verso lo specifico target e riducendo la loro attività nei confronti dei non targets, e assicurando proprietà farmacocinetiche che coinvolgano la distribuzione e la clearance del farmaco.

Questi sono tempi difficili per l'industria farmaceutica, dato che le industrie sono intenzionate a ridurre le procedure per produrre nuovi farmaci, essendo cresciuta la competizione fra la versione generica dei loro farmaci e l'aumentata pressione da parte delle agenzie regolatorie per assicurare che i prodotti siano sia più sicuri che più efficaci rispetto ai farmaci esistenti. Con il completamento della sequenza del genoma umano ci sono ora più opportunità a disposizione dell'industria farmaceutica per l'applicazione di nuove tecnologie nella scoperta e sviluppo di farmaci. Il numero dei targets dei farmaci un tempo considerato inferiore a 500, è ora raddoppiato ed è previsto che aumenti di dieci volte. Malattie che una volta si ritenevano provocate da una singola patologia sono ora note per avere differenti eziologie che richiedono medicazioni altamente specifiche. Con lo scopo di mantenere le loro procedure per nuovi farmaci, l'industria farmaceutica si integra con la biofarmaceutica, ad esempio con lo studio di anticorpi farmaceutici (es. nel

trattamento dell'artrite) con l'impiego di piccole molecole. Così come l'industria farmaceutica va incontro ad una ristrutturazione, le compagnie farmaceutiche sviluppano collaborazioni con l'accademia per avere a disposizione nuove possibilità di molecole farmaceutiche.

Gli Editori di questo testo sono tutti chimici farmaceutici ed il nostro approccio all'edizione della settima edizione del *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* è influenzato dai nostri rispettivi backgrounds.

Crediamo che la nostra collaborazione nell'edizione di questo testo rappresenti una fusione delle nostre prospettive che proporrà nuove dimensioni di apprezzamento e comprensione per tutti gli studenti.

In aggiunta noi riconosciamo che i benefici della chimica farmaceutica possono esser ben valutati nella scienza e tradotti nel miglioramento della qualità della vita dei nostri pazienti. Come risultato è essenziale che gli studenti applichino la chimica dei farmaci ai loro pazienti e noi abbiamo tentato di collegare il varco fra la scienza dei farmaci e la situazione reale della vita attraverso lo studio di scenari e di studio dei casi clinici. Inoltre l'edizione di un libro con molti autori ha prodotto un nuovo stile nell'organizzazione dei rispettivi capitoli.

FILOSOFIA DELL'ORGANIZZAZIONE

L'organizzazione che abbiamo effettuato in questo testo viene costruita dai principi di drug discovery, dalle proprietà chimico-fisiche delle molecole di farmaco, dall'ADMET (assorbimento-distribuzione-metabolismo-escrezione-tossicità) fino alla loro integrazione a sostanze terapeutiche con applicazione alla cura del paziente. La nostra sfida è stata quella di fornire una descrizione chiara del drug discovery e degli agenti farmaco-dinamici in un testo introduttivo. Per venir incontro alla crescente enfasi delle scuole di farmacia americane nell'integrazione della chimica farmaceutica con la farmacologia e la farmacia clinica e la creazione di corsi di un semestre abbiamo strutturato il testo in quattro parti: I Parte "Le basi della scoperta di farmaci"; II Parte "Farmaci attivi su neurorecettori ed enzimi"; III Parte "Agenti farmacodinamici" (con ulteriore suddivisione in farmaci che influenzano differenti sistemi fisiologici); IV Parte "Gestione dello stato patologico". La prima e la seconda parte sono state progettate per un corso del drug discovery e la seconda parte fino alla quarta parte per un corso integrato di chimica farmaceutica/farmacodinamica/farmacoterapia.

NOVITÀ DI QUESTA EDIZIONE

Il farmacista fa da tramite tra il sistema sanitario ed il paziente. Il farmacista ha la responsabilità di migliorare la qualità di vita del paziente assicurando un uso appropriato dei farmaci. Per fare questo in modo adeguato, il farmacista deve sintetizzare le scienze di base come la chimica, la biologia, la biofarmaceutica e la farmacologia con le scienze cliniche. Nel tentativo di evidenziare l'importanza della chimica farmaceutica nelle scienze cliniche, ogni capitolo della II Parte, gli agenti farmaco-

dinamici, fino alla IV Parte, gestione dello stato patologico, include ciò che segue:

- **Una sezione di rilevanza clinica** All'inizio di ogni capitolo, un clinico con esperienza pratica, ha provveduto a scrivere un paragrafo relativo al significato clinico della chimica farmaceutica, con particolare riferimento alla classe dei farmaci.
- **Uno scenario della sezione clinica** All'inizio dei capitoli III e IV il clinico ha provveduto a redigere uno scenario clinico (mini-case) dei problemi reali terapeutici dello stato della malattia considerata. Una soluzione del caso e della problematica appare alla fine del capitolo secondo la soluzione dell'analisi del chimico farmaceutico. L'intento di questa sezione consiste nel porre un problema all'inizio del capitolo per stimolare il pensiero degli studenti mentre leggono il capitolo e poi completare l'apprendimento con le soluzioni del clinico e del chimico, rivelandole solo quando l'intero capitolo è stato letto.
- **Caso clinico** Ogni capitolo termina con lo studio di un caso (vedi il paragrafo di questa prefazione "Introduzione agli studi dei casi clinici in chimica farmaceutica"). Come nelle precedenti edizioni del *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* questi casi hanno lo scopo di aiutare lo studente a valutare la loro comprensione in termini di chimica terapeuticamente rilevante presentata nel capitolo e applicare la loro comprensione in un formato standardizzato per risolvere il problema proposto. Tutti i casi presentati in questo testo sono stati sottoposti a revisione da parte di un farmacista che esercita la professione, per assicurare l'accuratezza clinica e la rilevanza alla pratica contemporanea.

In aggiunta, il lettore troverà all'inizio della maggior parte dei capitoli un elenco dei farmaci (presentati o come generici o col nome chimico) discussi nel capitolo. Troverà inoltre un elenco delle abbreviazioni comunemente usate nel capitolo.

Molti nuovi capitoli appaiono nella sesta edizione, inclusi il Capitolo 5, "Trasportatori di membrana dei farmaci"; il Capitolo 16, "Anestetici generali ed anestetici locali"; il Capitolo 19, "Allucinogeni, stimolanti, droghe d'abuso correlate e loro potenziale terapeutico", ed il Capitolo 42, "Nutrizione e obesità". Infine, è stato aggiunto un secondo colore in questa edizione per aiutare ad enfatizzare punti particolari nei capitoli. Nella maggior parte delle figure, dove è riportato il metabolismo del farmaco, il punto del metabolismo è sottolineato in **rosso** con colorazione della funzionalità che è stata cambiata.

RINGRAZIAMENTI

Siamo grati a coloro che hanno contribuito con talento e professionalità, senza di loro questo libro non potrebbe esistere. Il ringraziamento include gli autori dei capitoli, i clinici che hanno scritto le sezioni con significato clinico e gli scenari, e Victoria Roche e Sandy Zito per aver creato i casi clinici educativi. Ringraziamo anche le nostre istituzioni accademiche per le risorse

istituzionali e per la libertà di esercitare lo spirito creativo necessario per portare nuove idee in un testo di chimica farmaceutica.

Siamo grati a molti collaboratori della Lippincott Williams & Wilkins che hanno risposto a domande, hanno fatto correzioni e ci hanno supportato con il loro incoraggiamento. Moti di coloro che hanno gestito questo libro, attraverso i complessi processi di pubblicazione, hanno lavorato dietro le quinte e non sono conosciuti, in questo senso ringraziamo particolarmente Andrea M. Klingler e Paula Williams (Product Manager) e David Troy (Acquisitions Editor) per il gentile incitamento.

Infine un ringraziamento molto speciale alle nostre mogli devote per la loro comprensione e i loro sacrifici durante gli ultimi anni in cui abbiamo trascorso molte ore lontano dalla famiglia, seduti di fronte ad un computer per realizzare questo progetto.

Thomas L. Lemke, PhD
David A. Williams, PhD

INTRODUZIONE AGLI STUDI DEI CASI CLINICI

Siamo contenti di condividere i nostri studi dei casi di chimica farmaceutica più nuovi con gli studenti e i docenti che useranno la settima edizione del *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Un caso clinico è riportato alla fine della maggior parte dei capitoli. Questa prefazione è stata scritta per spiegare il loro scopo, e per aiutare tutti coloro che non hanno familiarità con la nostra tecnica di illustrare la rilevanza terapeutica della chimica, che va oltre al semplice esercizio.

Come i più utilizzati studi dei casi terapeutici, i casi clinici di chimica farmaceutica sono scenari clinici che presentano un paziente che necessita dell'intervento esperto del farmacista. Lo studente, nel ruolo del farmacista, valuta le condizioni cliniche e personali del paziente ed effettua una selezione del farmaco da un numero limitato di scelte terapeutiche. In ogni caso, in uno studio di chimica farmaceutica, sono indicate solo le strutture dei potenziali farmaci candidati. Gli studenti dovranno effettuare un'approfondita analisi della *relazione tra struttura e attività* (SAR) per determinare alcuni parametri tra cui la potenza relativa, la selettività verso il recettore, la durata d'azione e i potenziali effetti collaterali, e quindi applicare le conoscenze raggiunte per le necessità terapeutiche del paziente. Le scelte terapeutiche che

offriamo in ogni caso sono state selezionate con cura per permettere allo studente di focalizzare la chimica rilevante per la terapia delle classi di farmaci usate per trattare una malattia particolare.

Riconosciamo che questo approccio potrebbe omettere occasionalmente alcuni composti visti dai farmacisti come farmaci di scelta entro una classe o inseriti nei formulari. La possibilità di impiegare casi in una classe o prescrizioni per casa può alterare le scelte strutturali destinate ad incontrare gli scopi di insegnamento e apprendimento, e questo fatto è certamente accettabile. A prescindere da come essi vengono utilizzati, lavorando in modo approfondito e scientifico nei casi, gli studenti non solo acquisiranno padronanza dei concetti di chimica e dei principi e rinforzeranno quelli di SAR di base, ma impareranno anche come utilizzare attivamente loro conoscenze di chimica farmaceutica quando penseranno criticamente alla salute del paziente. Questa capacità sarà importantissima per lo studente, quando da praticante dovrà affrontare un'ampia gamma di opzioni terapeutiche per assicurare il miglior esito terapeutico per i propri pazienti.

In breve qui sotto è riportato ciò che speriamo lo studente acquisirà lavorando sui nostri casi.

- Padronanza dei concetti importanti necessari per ottenere ottimi risultati in chimica farmaceutica nel curriculum di farmacia.
- Una comprensione della rilevanza della chimica dal farmaco per l'azione farmacologica e l'utilità terapeutica; e l'abilità di discriminare tra le opzioni terapeutiche in base a questa comprensione.
- Un incremento nell'abilità di pensare criticamente e scientificamente riguardo a decisioni dell'uso dei farmaci.
- Un impegno nell'aver considerazione dell'impatto delle sue decisioni professionali sulla qualità di vita dei pazienti.
- Un apprezzamento del suo ruolo unico come chimico di un team sanitario.

Speriamo che considererà questi casi come delle sfide divertenti, e che lo incoraggino ad usarli come spunti per più profonde discussioni in facoltà e/o con colleghi, riguardo al ruolo della chimica nelle decisioni terapeutiche razionali.

Victoria F. Roche, PhD
S. William Zito, PhD



Collaboratori

Ali R. Banijamali, PhD

Ironwood Pharmaceuticals
Cambridge, MA

Raymond G. Booth, PhD

University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, FL

Ronald Borne, PhD

The University of Mississippi
School of Pharmacy
University, MS

Robert W. Brueggemeier, PhD

The Ohio State University
College of Pharmacy
Columbus, OH

James T. Dalton, PhD

The Ohio State University
College of Pharmacy
Columbus, OH

Małgorzata Dukat, PhD

Virginia Commonwealth University
School of Pharmacy
Richmond, VA

E. Kim Fifer, PhD

University of Arkansas for Medical Sciences
College of Pharmacy
Little Rock, AR

Elmer J. Gentry, PhD

Chicago State University
College of Pharmacy
Chicago, IL

Marc Gillespie, PhD

St. John's University
College of Pharmacy and Allied Health Professions
Queens, NY

Richard A. Glennon, PhD

Virginia Commonwealth University
School of Pharmacy
Richmond, VA

Robert K. Griffith, PhD

West Virginia University
School of Pharmacy
Morgantown, WV

Marc Harrold, PhD

Duquesne University
Mylan School of Pharmacy
Pittsburgh, PA

Peter J. Harvison, PhD

University of the Sciences in Philadelphia
Philadelphia College of Pharmacy
Philadelphia, PA

Sunil S. Jambhekar, PhD

Lake Erie College of Osteopathic Medicine
Bradenton, FL

David A. Johnson, PhD

Duquesne University
Mylan School of Pharmacy
Pittsburgh, PA

Stephen Kerr, PhD

Massachusetts College of Pharmacy and Health
School of Pharmacy
Boston, MA

Douglas Kinghorn, PhD

The Ohio State University
College of Pharmacy
Columbus, OH

James J. Knittel, PhD

Western New England College
School of Pharmacy
Springfield, MA

Vijaya L. Korlipara, PhD

St. John's University
College of Pharmacy and Allied Health Professions
Queens, NY

Barbara LeDuc, PhD

Massachusetts College of Pharmacy and Health
School of Pharmacy
Boston, MA

Thomas L. Lemke, PhD

University of Houston
College of Pharmacy
Houston, TX

Mark Levi, PhD

US Food & Drug Administration
National Center for Toxicological Research
Division of Neurotoxicology
Jefferson, AR

Matthias C. Lu, PhD

University of Illinois at Chicago
College of Pharmacy
Chicago, IL

Timothy Maher, PhD

Massachusetts College of Pharmacy and Health
Sciences
School of Pharmacy
Boston, MA

Ahmed S. Mehanna, PhD

Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
School of Pharmacy
Boston, MA

Duane D. Miller, PhD

The University of Tennessee
College of Pharmacy
Memphis, TN

Nader H. Moniri

Mercer University
College of Pharmacy and Health Sciences
Atlanta, GA

Marilyn Morris, PhD

University of Buffalo - SUNY
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
Buffalo, NY

Bridget L. Morse

University of Buffalo - SUNY
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
Buffalo, NY

Wendel L. Nelson, PhD

University of Washington
School of Pharmacy
Seattle, WA

John L. Neumeyer, PhD

Harvard Medical School
McLean Hospital
Belmont, MA

Gary O. Rankin, PhD

Marshall University
School of Medicine
Huntington, WV

Edward B. Roche, PhD

University of Nebraska
College of Pharmacy
Omaha, NE

Victoria F. Roche, PhD

Creighton University
School of Pharmacy and Health Professions
Omaha, NE

David A. Williams, PhD

Massachusetts College of Pharmacy and Health
Sciences
School of Pharmacy
Boston, MA

Norman Wilson, PhD, CChem, FRSC

University of Edinburgh
Edinburgh, Scotland

Patrick M. Woster, PhD

Medical University of South Carolina
College of Pharmacy
Charleston, SC

Tanaji T. Talele, PhD

St. John's University
College of Pharmacy and Allied Health
Professions
Queens, NY

Robin Zavod, PhD

Midwestern University, Chicago
College of Pharmacy
Chicago, IL

S. William Zito, PhD

St. John's University
College of Pharmacy and Allied Health Professions
Queens, NY

Autori dei riquadri “Scenario” e “Rilevanza clinica”

Paul Arpino, RPh

Harvard Medical School
Department of Pharmacy
Massachusetts General Hospital
Boston, MA

Kim K. Birtcher, MS, PharmD, BCPS, CDE, CLS

University of Houston
College of Pharmacy
Houston, TX

Jennifer Campbell, PharmD

Creighton University
School of Pharmacy and Health Professions
Omaha, NE

Judy Cheng, PharmD

Massachusetts College of Pharmacy and Health
Sciences
School of Pharmacy
Boston, MA

Elizabeth Coyle, PharmD

University of Houston
College of Pharmacy
Houston, TX

Joseph V. Etzel, PharmD

St. John’s University
College of Pharmacy and Allied Health Professions
Queens, NY

Marc Gillepsie, PhD

St. John’s University
College of Pharmacy and Allied Health Professions
Queens, NY

Michael Gonyeau, PharmD, BCPS

Northeastern University
School of Pharmacy
Boston, MA

David Hayes, PharmD

University of Houston
College of Pharmacy
Houston, TX

Elizabeth B. Hirsch, PharmD, BCPS

Northeastern University
School of Pharmacy
Boston, MA

Jill T. Johnson, PharmD, BCPS

University of Arkansas for Medical Sciences
College of Pharmacy
Little Rock, AR

Vijaya L. Korlipara, PhD

St. John’s University
College of Pharmacy and Allied Health Professions
Queens, NY

Beverly Lukawski, PharmD

Creighton University
School of Pharmacy and Health Professions
Omaha, NE

Timothy Maher, PhD

Massachusetts College of Pharmacy and Health
Sciences
School of Pharmacy
Boston, MA

Susan W. Miller, PharmD

Mercer University
College of Pharmacy and Health Sciences
Atlanta, GA

Kathryn Neill, PharmD

University of Arkansas for Medical Sciences
College of Pharmacy
Little Rock, AR

Kelly Nystrom, PharmD, BCOP

Creighton University
School of Pharmacy and Health Professions
Omaha, NE

Nancy Ordonez, PharmD

University of Houston
College of Pharmacy
Houston, TX

Anne Pace, PharmD

University of Arkansas for Medical Sciences
College of Pharmacy
Little Rock, AR

Nathan A. Painter, PharmD, CDE

University of California, San Diego
Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Science
La Jolla, CA

Thomas L. Rihn, PharmD

Duquesne University
School of Pharmacy
Pittsburgh, PA

Jeffrey T. Sherer, PharmD, MPH, BCPS, CGP

University of Houston
College of Pharmacy
Houston, TX

Douglas Slain, PharmD, BCPS

West Virginia University
College of Pharmacy
Morgantown, WV

Autumn Stewart, PharmD

Duquesne University
School of Pharmacy
Pittsburgh, PA

Tanaji T. Talele, PhD

St. John's University
College of Pharmacy and Allied Health Professions
Queens, NY

Mark D. Watanabe, PharmD, PhD, BCPP

Northeastern University
School of Pharmacy
Boston, MA



Revisori

Michael Adams, PharmD, PhD

Assistant Professor
Pharmaceutical Sciences
Campbell University School of Pharmacy
Buies Creek, NC

Zhe-Sheng Chen, MD, PhD

Associate Professor
Pharmaceutical Science
St. John's University
Queens, NY

John Cooperwood, PhD

Associate Professor
Pharmaceutical Sciences
Florida Agricultural and Mechanical University College
of Pharmacy
Tallahassee, FL

Matthew J. DellaVecchia, PhD

Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences
Gregory School of Pharmacy
Palm Beach Atlantic University
Palm Beach, FL

Marc Harrold, PhD

Professor of Medicinal Chemistry
Mylan School of Pharmacy
Duquesne University
Pittsburgh, PA

Kennerly Patrick, PhD Med Chem

Professor
Pharmaceutical Sciences
Medical University of South Carolina
College of Pharmacy
Charleston, SC

Tanaji Talele, PhD

Associate Professor of Medicinal Chemistry
Department of Pharmaceutical Sciences
College of Pharmacy & Allied Health Professions
St. John's University
Queens, NY

Ganeshsingh Thakur, PhD

Center for Drug Discovery
Assistant Professor
Pharmaceutical Sciences
Northeastern University
Boston, MA

Constance Vance, PhD

Adjunct Assistant Professor
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, NC

Indice generale

Prospettiva storica della Chimica Farmaceutica 1

JOHN L. NEUMEYER

- Farmaci del passato 1
- Il Medio Evo 1
- Il XIX secolo: età dell'innovazione e della chimica 1
- Il XX secolo e l'industria farmaceutica 2
- Sviluppi che hanno portato alle diverse classi di farmaci 2
- Riassunto 9

PARTE I

LE BASI DELLA SCOPERTA DEI FARMACI

1 Scoperta di farmaci da prodotti naturali 13

A. DOUGLAS KINGHORN

- Introduzione 13
- Sostanze naturali e scoperta di farmaci 15
- Esempi selezionati di farmaci derivati da prodotti naturali 19
- Integratori nutrizionali contenenti ingredienti vegetali 26
- Prospettive future 27

2 Progettazione dei farmaci e relazione dei gruppi funzionali con l'attività farmacologica 30

ROBIN M. ZAVOD E JAMES J. KNITTEL

- Introduzione 31
- Relazione tra la struttura molecolare e l'attività biologica 31
- Selettività dell'azione dei farmaci e dei loro recettori 31
- Proprietà chimico-fisiche dei farmaci 33
- Stereochimica ed azione dei farmaci 44
- Drug design: scoperta e modificazione strutturale di nuovi candidati 50
- Farmaci peptidici e proteici 58
- Riassunto 61
- Problemi 61

3 Proprietà fisicochimiche e biofarmaceutiche dei farmaci e farmacocinetica 64

SUNIL S. JAMBHEKAR

- Fisiologia del tratto gastrointestinale 65
- Fattori chimicofisici che influenzano l'assorbimento dei farmaci 70
- Fattori che influenzano l'assorbimento dei farmaci da forme farmaceutiche solide e sospensioni 80

- Riassunto 87
- Farmacocinetica 88
- Analisi statistica del momento 106
- Riassunto 107

4 Metabolismo dei farmaci 111

DAVID A. WILLIAMS

- Vie metaboliche 113
- Fattori che influenzano il metabolismo 114
- Biotrasformazione dei farmaci (fase 1) 115
- Riassunto 151
- Reazioni di coniugazione dei farmaci (fase 2) 152
- Vie di eliminazione 162
- Metabolismo dei farmaci ed età 163
- Polimorfismo genetico 165
- Biodisponibilità orale 168
- Metabolismo extraepatico 170
- Aspetti stereochimici del metabolismo dei farmaci 173
- Bioattivazione metabolica: ruolo nell'epatotossicità, nelle reazioni idiosincrasiche e nella carcinogenesi chimica 174
- Interazione tra farmaci 184
- Differenze di sesso e metabolismo dei farmaci 191
- Vie metaboliche principali 191
- Caso clinico 195

5 Trasportatori di membrana dei farmaci 198

MARILYN E. MORRIS E BRIDGET L. MORSE

- Introduzione 199
- Meccanismi di trasporto di membrana 199
- Classificazione dei trasportatori di membrana 200
- Effetto del trasporto sulle farmacocinetiche dei farmaci e sulle interazioni tra farmaci 209
- Conclusioni 216

6 Biotecnologie farmaceutiche 219

TANAJI T. TALELE, MARC GILLESPIE E VIJAYA L. KORLIPARA

- Introduzione 220
- Farmacogenetica 220
- Metodi biotecnologici farmaceutici 228
- Proprietà generali di agenti medicinali prodotti tramite biotecnologie 233
- Peptidi terapeutici e farmaci proteici 238
- Enzimi 250
- Anticorpi monoclonali 258
- Farmacogenomica e medicina personalizzata 268
- Riassunto 271
- Caso clinico 272

7 Recettori come targets per la scoperta di farmaci 275

DAVID A. JOHNSON E TIMOTHY J. MAHER

- Introduzione 275
- Aspetti storici 276
- Sviluppo di un nuovo farmaco 276
- Affinità: il ruolo del legame chimico 277
- Affinità: il ruolo della conformazione 280
- Affinità: il ruolo della stereochimica 280
- Relazione dose-effetto 281
- Localizzazione presinaptica e postsinaptica dei recettori 282
- Recettori e risposta biologica 284
- I sottotipi recettoriali 291
- I recettori riserva 291
- La natura dinamica dei recettori 292
- Prospettive future 293

8 Disegno di farmaci attraverso inibizione enzimatica 295

STEPHEN KERR

- Rassegna degli enzimi come recettori catalitici 295
- Concetti generali dell'inibizione enzimatica 302
- Conclusioni 317

PARTE II

FARMACI ATTIVI SU NEURORECETTORI ED ENZIMI

9 Farmaci attivi sulla neurotrasmissione colinergica 323

E. KIM FIFER

- Introduzione 324
- Recettori della acetilcolina 326
- Farmaci che agiscono sulla trasmissione colinergica 332
- Antagonisti nicotinici: bloccanti neuromuscolari 349
- Caso clinico 354

10 Recettori adrenergici e farmaci attivi sulla neurotrasmissione adrenergica 356

ROBERT K. GRIFFITH

- Introduzione 357
- Biosintesi, deposito e rilascio della noradrenalina 357
- Ricaptazione (reuptake) e metabolismo della noradrenalina 359
- Caratterizzazione dei sottotipi recettoriali adrenergici 360
- Relazioni struttura-attività degli agonisti adrenergici 365
- Relazioni struttura-attività degli antagonisti adrenergici 373
- Farmaci che influenzano la biosintesi di noradrenalina/adrenalina 377
- Caso clinico 380

11 Recettori della serotonina e farmaci attivi sulla neurotrasmissione serotoninergica 382

RICHARD A. GLENNON E MALGORZATA DUKAT

- Serotonina 383
- Recettori della serotonina 386
- Il trasportatore della serotonina 409
- Riassunto 410
- Caso clinico 412

12 Neurotrasmettitori amminoacidici del sistema nervoso centrale 416

TIMOTHY J. MAHER

- Contesto storico 416
- Caratteristiche dei neurotrasmettitori 417
- Neurotrasmettitori amminoacidici eccitatori 420
- Neurotrasmettitori amminoacidici inibitori 427
- Glicina 434
- Sviluppi futuri 435
- Caso clinico 436

PARTE III

AGENTI FARMACODINAMICI

Sezione 1 Farmaci che Influenzano il Sistema Nervoso Centrale

13 Farmaci usati per trattare disordini neuromuscolari: agenti antiparkinson e spasmolitici 441

RAYMOND G. BOOTH

- Rassegna delle malattie neuromuscolari 442
- Malattia di Parkinson 442
- Disturbi spastici 461
- Caso clinico 467

14 Farmaci psicoterapeutici: agenti antipsicotici ed ansiolitici 473

RAYMOND G. BOOTH

- Le malattie mentali 474
- Schizofrenia 474
- Ansia e disturbi dell'ansia 494
- Caso clinico 507

15 Sedativi-ipnotici 512

NADER H. MONIRI

- Introduzione 513
- Neurobiologia del sonno 513
- Cicli del sonno umano 515
- Target farmacologici degli agenti sedativi-ipnotici 516
- Sedativi-ipnotici futuri 532
- Caso clinico 534

16 Anestetici generali ed anestetici locali 537

TIMOTHY J. MAHER

- Introduzione 538
- Anestetici generali 538
- Anestetici locali 551
- Caso clinico 566

17 Farmaci anticonvulsivanti 569

BARBARA LEDUC

Introduzione 570

Classificazione delle crisi 570

Meccanismo d'azione dei farmaci anticonvulsivanti 574

Farmaci anticonvulsivanti 577

Farmaci antiepilettici in fase III di sperimentazione clinica 596

Caso clinico 597

18 Antidepressivi 600

DAVID A. WILLIAMS

Introduzione 601

Classificazione delle patologie depressive 603

Basi biologiche della depressione 604

Approcci generali per il trattamento della depressione 607

I farmaci antidepressivi in psicoterapia 612

Effetti delle proprietà fisico-chimiche e della stereochimica sull'attività antidepressiva 614

Metabolismo ed interazione dei farmaci 615

Farmaci specifici 616

Terapia elettroconvulsivante 661

Caso clinico 663

19 Allucinogeni, stimolanti, droghe d'abuso correlate e loro potenziale terapeutico 666

RICHARD A. GLENNON

Agenti psicotomimetici/allucinogeni 667

Droghe d'abuso psicoattive: allucinogeni non classici 670

Droghe d'abuso psicoattive: allucinogeni classici 673

Stimolanti centrali 679

"Designer drugs" 686

Plasticità neuronale e droghe d'abuso 689

Caso clinico 691

20 Analgesici centrali 693

DAVID A. WILLIAMS, VICTORIA F. ROCHE E EDWARD B. ROCHE

Introduzione 694

Il dolore: visione d'insieme 695

Oppio e analgesici oppioidi 697

Oppiacei/oppioidi 697

Sfide terapeutiche oppioidi 706

Proprietà fisicochimiche e metaboliche degli oppioidi 708

Relazioni struttura-attività di agonisti e antagonisti oppioidi 711

Farmaci specifici 715

Dolore neuropatico 726

Caso clinico 731

Sezione 2 Farmaci Attivi sul Sistema Cardiovascolare**21 Agenti cardiaci: glucosidi cardiaci, farmaci antianginosi e antiaritmici 736**

AHMED S. MEHANNA

Introduzione 737

Farmaci per il trattamento dell'insufficienza cardiaca 737

Farmaci per il trattamento dell'angina 747

Farmaci per il trattamento delle aritmie cardiache 754

Caso clinico 763

22 Diuretici 765

PETER J. HARVISON E GARY O. RANKIN

Introduzione 766

La formazione dell'urina nelle condizioni fisiologiche normali 766

La regolazione fisiologica normale della formazione dell'urina 768

Stati patologici 768

Approcci terapeutici generali 769

Classi dei farmaci diuretici 769

Caso clinico 783

23 Composti che interagiscono col sistema renina-angiotensina e calcio-bloccanti 785

MARC HARROLD

Il sistema renina-angiotensina 786

Ruolo del sistema renina-angiotensina nelle patologie vascolari 788

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 789

Bloccanti del recettore dell'angiotensina II 799

Aliskiren, un inibitore della renina attivo per via orale 806

Ruolo del calcio e dei canali del calcio nella contrazione della muscolatura liscia vasale 807

Disturbi cardiovascolari associati con i canali del calcio voltaggio-dipendenti 809

Bloccanti dei canali del calcio 810

Caso clinico 820

24 Simpaticolitici centrali e periferici e vasodilatatori 822

DAVID A. WILLIAMS

Ipertensione cardiovascolare 823

Ipertensione arteriosa polmonare 850

Caso clinico 856

25 Antilipoproteinemici e inibitori della biosintesi del colesterolo 859

MARC HARROLD

Chimica e biochimica dei lipidi plasmatici 860

Malattie e disturbi causati dalle

iperlipoproteinemie 865

Terapie che agiscono sul metabolismo delle lipoproteine 867

Sequestranti degli acidi biliari 867

Inibitori della HMG CoA reduttasi 870

Ezetimibe, inibitore dell'assorbimento del colesterolo 875

Fibrati 878

Acido nicotinico 881

Caso clinico 884

26 Antitrombotici, trombolitici, antiplastrinici e coagulanti 887

MATTHIAS C. LU

- Condizioni patologiche che richiedono terapia antitrombotica 889
- Approcci generali alla terapia anticoagulante 892
- Anticoagulanti orali 892
- Anticoagulanti correlati all'eparina 897
- Inibitori diretti della trombina 901
- Antiaggreganti piastrinici 904
- Agenti trombolitici 912
- Tossicità degli antitrombotici e dei trombolitici 915
- Coagulanti 915
- Caso clinico 920

Sezione 3 Farmaci Attivi sul Sistema Ormonale

27 Insulina e farmaci usati per la cura del diabete 924

S. WILLIAM ZITO

- Introduzione 925
- Diabete mellito 925
- Diabete di tipo 1 929
- Diabete di tipo 2 929
- Classi di farmaci per il trattamento del diabete 933
- Caso clinico 951

28 Corticosteroidi 954

DUANE D. MILLER, ROBERT W. BRUEGGEMEIER E JAMES T. DALTON

- Introduzione 955
- Nomenclatura e struttura degli steroidi 955
- Meccanismo d'azione degli ormoni steroidei 957
- Storia e stati patologici 959
- Biosintesi 960
- Metabolismo 961
- Sviluppo dei farmaci corticosteroidi 965
- Relazioni struttura-attività 978
- Antagonisti dei corticosteroidi 980
- Meccanismo d'azione dei corticosteroidi 981
- Farmacologia ed applicazioni cliniche 983
- Caso clinico 987

29 Funzioni della tiroide e farmaci tiroidei 991

ALI R. BANIJAMALI

- Introduzione 992
- Biochimica e fisiologia 992
- Agenti terapeutici 1000
- Relazioni struttura-attività degli analoghi degli ormoni tiroidei 1006
- Caso clinico 1010

30 Omeostasi del calcio 1013

ROBIN M. ZAVOD

- Introduzione 1014
- Regolazione ormonale dei livelli serici di calcio 1014
- Meccanismi fisiologici 1017
- Malattie collegate all'irregolarità dell'omeostasi del calcio 1018
- Terapie farmacologiche per l'osteoporosi 1022

- Terapie farmacologiche per l'iperparatiroidismo 1031
- Terapie farmacologiche per l'ipercalcemia maligna 1032
- Terapie farmacologiche per l'ipoparatiroidismo 1033
- Caso clinico 1034

Sezione 4 Farmaci Attivi sul Sistema Immunitario

31 Farmaci antinfiammatori non steroidei 1036

RONALD BORNE, MARK LEVI E NORMAN WILSON

- Introduzione 1037
- Ruolo dei mediatori chimici nell'infiammazione 1040
- Approccio terapeutico alle malattie artritiche 1046
- Classificazione terapeutica 1047
- Farmaci antireumatici che agiscono sulla malattia 1073
- Farmaci usati per il trattamento della gotta 1083
- Caso clinico 1091

32 Antistaminici e farmaci antiallergici ed antiulcera correlati 1094

WENDEL L. NELSON

- Introduzione 1095
- Chimica 1095
- Proprietà fisiologiche dell'istamina 1097
- Inibitori del rilascio dell'istamina 1100
- Inibitori dell'istamina già rilasciata 1101
- Agonisti ed antagonisti del recettore H₃ 1117
- Agonisti ed antagonisti del recettore H₄ 1118
- Caso clinico 1120

Sezione 5 Chemioterapici

33 Antibiotici e antimicrobici 1123

ELMER J. GENTRY

- Introduzione 1124
- Aspetti storici 1125
- Approccio terapeutico generale 1126
- Categorie terapeutiche 1131
- Caso clinico 1175

34 Farmaci antiparassitari 1178

THOMAS L. LEMKE

- Considerazioni generali 1179
- Malattie da protozoi 1179
- Approcci generali alla terapia delle patologie da protozoi 1184
- Terapia farmacologica per le infezioni protozoarie 1184
- Infezioni elmintiche 1199
- Infezioni da ectoparassiti 1205
- Caso clinico 1210

35 Antifungini 1212

ROBERT K. GRIFFITH

- Introduzione 1213
- Micosi 1213

Bersagli biochimici per la chemioterapia
antifungina 1215
Caso clinico 1228

36 Antimicobatterici 1231

THOMAS L. LEMKE

Considerazioni generali 1232
Malattie specifiche 1232
Approccio generale alla terapia
farmacologica 1235
Terapia farmacologica della tubercolosi 1235
Terapia farmacologica del MAC 1247
Lebbra 1248
Caso clinico 1254

37 Cancro e chemioterapia 1257

VICTORIA F. ROCHE

Introduzione 1259
Terminologia 1259
Cenni storici 1261
Stato della malattia 1263
Approcci terapeutici generali 1265
Classi terapeutiche dei farmaci antitumorali 1266
Altri approcci chemioterapici 1322
Caso clinico 1324

38 Agenti antivirali e inibitori della proteasi 1329

PATRICK M. WOSTER

Introduzione 1330
Struttura e classificazione dei virus 1331
Replicazione virale, effetti cellulari e patogenesi 1333
Malattie virali 1336
Chemioterapia virale 1340
Agenti antivirali 1341
Caso clinico 1368

PARTE IV

GESTIONE DELLO STATO PATOLOGICO

39 Asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva 1373

S. WILLIAM ZITO

Asma 1374
Approcci terapeutici generali per il trattamento e la gestione dell'asma 1377
Classi di farmaci usati per il trattamento dell'asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva 1378
Broncopneumopatia cronica ostruttiva 1405
Caso clinico 1410

40 La salute dell'uomo 1412

DUANE D. MILLER, ROBERT W. BRUEGGEMEIER
E JAMES T. DALTON

Introduzione 1413
Gli ormoni sessuali 1415
La scoperta degli androgeni 1415
Fisiologia degli androgeni 1416
Biosintesi degli androgeni 1417
Metabolismo degli androgeni 1418
Meccanismo d'azione degli androgeni 1420
Farmaci per il trattamento dell'insufficienza androgena senile 1421
Trattamento delle malattie prostatiche 1431
Farmaci per la disfunzione erettile (ED) 1444
Cancro dei testicoli 1449
Osteoporosi maschile 1449
Caso clinico 1451

41 La salute della donna 1455

ROBIN M. ZAVOD

Introduzione 1456
Ormoni sessuali: ciclo riproduttivo 1456
Ormoni steroidei 1458
Applicazioni terapeutiche 1476
Riassunto 1501
Caso clinico 1503

42 Nutrizione e obesità 1507

THOMAS L. LEMKE E DAVID A. WILLIAMS

Introduzione 1508
Classificazione dei nutrienti 1508
Fabbisogni energetici dell'organismo 1510
Sovrappeso ed obesità 1512
Macronutrienti 1514
Farmacoterapia del sovrappeso e dell'obesità 1525
Anoressizzanti come principi farmacologici nella gestione dell'obesità 1526
Micronutrienti 1530
Caso clinico 1542

APPENDICE A Valori di pK_a e CLogP di alcuni farmaci e valori di pK_a di altri acidi e basi 1545

APPENDICE B Valori del pH di liquidi tissutali 1557

Indice dei farmaci 1559

Indice analitico 1573