



## UNIVERSITÀ DI PISA

# FARMACOLOGIA SPECIALE E CLINICA CON ELEMENTI DI BIOFARMACEUTICA E FARMACOVIGILANZA

**MATTEO FORNAI**

Anno accademico

2023/24

CdS

SCIENZE DEI PRODOTTI

ERBORISTICI E DELLA SALUTE

Codice

004EC

CFU

12

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
FARMACOLOGIA SPECIALE E CLINICA CON ELEMENTI DI BIOFARMACEUTICA E FARMACOVIGILANZA	BIO/14,CHIM/09	LEZIONI	84	ANTONELLO DI PAOLO ANGELA FABIANO MATTEO FORNAI MARCO TUCCORI

### Obiettivi di apprendimento

#### Conoscenze

##### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Al termine del corso lo studente avrà acquisito conoscenze relative alle fasi della sperimentazione clinica, alle modalità per la pianificazione di uno studio e le sue principali caratteristiche, la normativa vigente, le raccomandazioni e linee guida per la sperimentazione, le autorità incaricate della valutazione e sorveglianza della ricerca clinica.

##### MODULO DI FARMACOLOGIA SPECIALE

Al termine del corso lo studente avrà acquisito conoscenze relative alle principali classi di farmaci impiegate nella pratica clinica, ai relativi meccanismi d'azione, effetti farmacologici ed effetti avversi.

##### MODULO DI FARMACOVIGILANZA

Al termine del corso lo studente avrà acquisito le conoscenze di base relative ai principi generali di valutazione delle reazioni avverse ai farmaci. Inoltre, avrà acquisito conoscenze relative alle principali classi di reazioni avverse ai farmaci in base al sistema interessato

##### MODULO DI BIOFARMACEUTICA

Trasporto di massa: trasporto diffusivo e trasporto convettivo. La prima legge di Fick. Modello fisico-matematico per la diffusione attraverso una membrana: stato stazionario. Modello fisico-matematico per la diffusione attraverso una membrana: stato quasi stazionario. Proprietà dello stato solido: la solubilità. Definizione di solubilità. Dipendenza della solubilità dal pH. Effetto delle dimensioni delle particelle del solido sospeso sulla solubilità. Dipendenza della solubilità dal solvente: coefficiente di ripartizione, cosolventi. La velocità di dissoluzione: equazione di Noyes e Whitney. Polimorfismo: aspetti termodinamici, confronto tra l'energia libera dei due polimorfi  $\alpha$  e  $\beta$  e la solubilità, relazione tra energia libera e densità. Strategie per incrementare la velocità di dissoluzione: dissoluzione degli acidi e basi deboli poco solubili, influenza delle dimensioni delle particelle solide, adsorbimento su superfici solide, dispersioni solide, complessi di inclusione con ciclodestrine. Elementi di farmacocinetica: modelli farmacocinetici (modello monocompartimentale aperto), significato di Vd. Somministrazione di dose unica per via endovenosa. Somministrazione di dose unica per via orale, cinetica di assorbimento di primo ordine. Determinazione della costante di eliminazione. Somministrazione di dose unica per via orale, cinetica di assorbimento di primo ordine, determinazione della costante di assorbimento. La clearance. Confronto tra forme farmaceutiche dello stesso farmaco. Somministrazione di farmaco per via endovenosa lenta, cinetica di assorbimento di ordine zero. Somministrazione per via endovenosa lenta a velocità costante, significato di concentrazione plasmatica allo stato stazionario. Biodisponibilità assoluta e biodisponibilità relativa. Tipi di assorbimento per trasporto passivo. Trasporto passivo: caso di farmaco completamente disciolto al sito di assorbimento. Trasporto passivo: caso del permeante disciolto e complessato al sito di assorbimento, caso del farmaco completamente disciolto e ionizzabile: teoria della pH partition, caso del farmaco non completamente disciolto nei fluidi di assorbimento. Trasporto attivo: costante di Michaelis-Menten, equazione di Michaelis-Menten. Siti di assorbimento: assorbimento gastro-intestinale. Biodisponibilità gastrointestinale delle forme farmaceutiche (Soluzioni, Emulsioni, Sospensioni, Compresse, Capsule). Deviazione dalla teoria della pH partition. Assorbimento percutaneo: anatomia della pelle. Assorbimento percutaneo: penetrazione attraverso la cute o assorbimento attraverso la cute (diffusione attraverso lo strato corneo), importanza del veicolo nell'assorbimento percutaneo. I promotori di assorbimento. Assorbimento nasale: cenni di anatomia e fisiologia della mucosa nasale, assorbimento. Forme farmaceutiche innovative: direzionamento di primo, secondo e terzo ordine; trasportatori particellari: il trasporto passivo, attivo e fisico; micro e nanoparticelle: metodi di preparazione e materiali. Es. di microparticelle: spherex, sieroalbumina umana. Nanoparticelle: effetto EPR (target passivo), target attivo. Es. di nanoparticelle: nanoparticelle di PMMA, nanoparticelle di polialchilcianoacrilati. I liposomi: caratteristiche, caratterizzazione da un punto di vista dimensionale: LUV, SUV, MLV, MVV. I fosfolipidi. La presenza di colesterolo nel bilayer. Formazione dei liposomi. Classificazione dei liposomi sulla base del contenuto e del meccanismo di rilascio: Convenzionali, pH sensibili, Cationici, Immunoliposomi, A lunga circolazione. Preparazione dei liposomi: metodo meccanico, della sostituzione del solvente e della rimozione del sovente, dimensionamento, rimozione del



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

materiale non incapsulato. Stabilità dei liposomi. Sterilizzazione dei liposomi. Assorbimento buccale: la struttura della mucosa orale, la permeabilità della mucosa orale, assorbimento. Il direccionamento dei farmaci nel cervello.

### *Modalità di verifica delle conoscenze*

Lo studente sarà valutato in base alla sua dimostrata capacità di discutere i principali contenuti del corso utilizzando la terminologia appropriata.

### *Capacità*

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Al termine del corso, lo studente sarà in grado di discutere le principali caratteristiche degli studi clinici e analizzarne gli obiettivi ed endpoint

#### MODULO DI FARMACOLOGIA SPECIALE

Al termine del corso, lo studente sarà in grado di riconoscere le applicazioni terapeutiche delle principali classi di farmaci utilizzate in terapia

#### FARMACOVIGILANZA

Al termine del corso lo studente sarà in grado di analizzare i dati di farmacovigilanza e di discutere le principali categorie di reazioni avverse ai farmaci

### *Modalità di verifica delle capacità*

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Durante le lezioni lo studente sarà coinvolto nella presentazione di protocolli di studio per verificare le conoscenze, alimentare la discussione e stimolare la comunicazione interpersonale con colleghi

#### MODULO DI BIOFARMACEUTICA:

La verifica delle capacità avverrà mediante prova orale

### *Comportamenti*

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Lo studente saprà discutere la pianificazione di uno studio clinico e del relativo protocollo

#### MODULO DI FARMACOLOGIA SPECIALE

Lo studente saprà descrivere le caratteristiche farmacologiche delle principali classi di farmaci di comune impiego

#### MODULO FARMACOVIGILANZA

Lo studente sarà in grado di valutare e descrivere i profili di tollerabilità e sicurezza di impiego delle principali classi di farmaci utilizzati in terapia

### *Modalità di verifica dei comportamenti*

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

La presentazione e la discussione di protocolli inerenti trials clinici saranno considerati per verificare la gestione di un protocollo da parte degli studenti

### *Prerequisiti (conoscenze iniziali)*

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Conoscenze di farmacologia

#### MODULO DI FARMACOLOGIA SPECIALE

Conoscenze di Farmacologia generale e di fisiopatologia clinica

#### MODULO DI FARMACOVIGILANZA

Conoscenze di farmacovigilanza generale e speciale

#### MODULO DI BIOFARMACEUTICA

Conoscenze consigliate di matematica, fisica e chimica fisica

### *Corequisiti*

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

La frequenza dei moduli di Farmacologia Speciale e Farmacovigilanza è consigliata

### *Indicazioni metodologiche*

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Lezioni frontali con l'ausilio di proiezione di diapositive.

A disposizione degli studenti materiale didattico relativo agli argomenti di lezione.

Comunicazioni con gli studenti mediante posta elettronica.

Ricevimento da concordare direttamente tra docente e studenti



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

### MODULI DI FARMACOLOGIA SPECIALE E FARMACOVIGILANZA

Lezioni frontali con l'ausilio di proiezione di diapositive  
A disposizione degli studenti materiale didattico relativo agli argomenti di lezione  
Comunicazioni con gli studenti mediante posta elettronica  
Ricevimento da concordare direttamente tra docente e studenti

### MODULO DI BIOFARMACEUTICA

Lezioni frontali con l'ausilio di proiezione di diapositive  
A disposizione degli studenti materiale didattico relativo agli argomenti di lezione  
Comunicazioni con gli studenti mediante posta elettronica  
Ricevimento da concordare direttamente tra docente e studenti

### Programma (contenuti dell'insegnamento)

#### MODULO DI FARMACOLOGIA SPECIALE: FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- **Introduzione alla farmacologia del sistema nervoso autonomo**
- **Farmaci attivi sul sistema colinergico:** generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori muscarinici (M1-M5) e nicotinici (N1, gangliari; N2, muscolari), farmaci agonisti e antagonisti dei recettori muscarinici e nicotinici, farmaci colinomimetici indiretti (inibitori dell'acetilcolinesterasi). Principali impieghi terapeutici ed effetti avversi.
- **Farmaci attivi sul sistema noradrenergico:** generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori adrenergici alfa e beta, effetti farmacologici di adrenalina e noradrenalina, farmaci agonisti e antagonisti dei recettori adrenergici alfa-1, alfa-2, beta-1 e beta-2. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci attivi sul sistema istaminergico:** generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori istaminergici (H1, H2, H3 e H4), farmaci antagonisti dei recettori H1 di vecchia (etanolammine, alchilammine, piperidine, piperazine) e nuova generazione (terfenadina, mequitazina, astemizolo, loratadina, fexofenadina, desloratadina), antagonisti dei recettori H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina). Impieghi terapeutici ed effetti avversi.
- **Farmaci attivi sul sistema serotoninergico:** generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori serotoninergici (5-HT), farmaci agonisti e antagonisti dei principali recettori serotoninergici (agonisti 5-HT1, agonisti 5HT2, antagonisti 5-HT3, agonisti 5-HT4). Impieghi terapeutici. Effetti avversi.

#### FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- **Introduzione alla farmacologia del sistema nervoso centrale:** mediatori e neuromodulatori.
- **Ansiolitici e ipnotici:** generalità. Recettori GABAergici (GABA-A e GABA-B). Farmaci modulatori allosterici dei recettori GABA-A (benzodiazepine, barbiturici, nuovi ipnotici). Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci antipsicotici:** generalità. Fenotiazine, butirrofenoni, benzamidi, neurolettici atipici. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci antidepressivi e stabilizzanti dell'umore:** generalità. Principali mediatori e sistemi recettoriali coinvolti nella fisiopatologia della depressione. Farmaci inibitori delle monoaminossidasi (MAO), antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (SNRI), nuovi antidepressivi. Lito. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci antiepilettici:** generalità. Farmaci impiegati per il trattamento delle crisi parziali e generalizzate. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci impiegati nel trattamento del morbo di Parkinson:** generalità. L-DOPA e dopamino-agonisti, inibitori della DOPA-decarbossilasi, inibitori delle MAO e delle COMT, amantadina, inibitori delle colinesterasi. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.

#### FARMACOLOGIA CARDIOVASCOLARE E RENALE

- **Farmaci ad azione stimolante la contrattilità del miocardio (inotropi positivi):** digitatici, inibitori delle fosfodiesterasi, agonisti dei recettori beta-adrenergici. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci calcio antagonisti:** generalità. Verapamile, diltiazem, diidropiridine di prima e seconda generazione. Impieghi terapeutici ed effetti avversi.
- **Farmaci antiaritmici:** generalità. Classificazione. beta-bloccanti, anestetici locali, calcio-antagonisti. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci nitrovasodilatatori:** nitroglicerina, isosorbide mononitrato e dinitrato, sodio nitroprussiato. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci diuretici:** generalità. Diuretici osmotici, inibitori dell'anidrasi carbonica, tiazidici, diuretici dell'ansa, diuretici aldosteronici e risparmiatori di potassio. Associazioni. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- **Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina:** inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori), antagonisti dei recettori dell'angiotensina (Sartani).
- **Farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti:** Meccanismi dell'aggregazione piastrinica e della coagulazione; inibitori dell'aggregazione piastrinica; anticoagulanti orali; anticoagulanti iniettabili (eparina ad alto e basso peso molecolare); meccanismi d'azione, principali impieghi clinici; principali effetti avversi.
- **Farmaci impiegati nelle dislipidemie:** statine (lovastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina). Inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo (Ezetimibe). Fibrati (clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil). Resine a scambio ionico (colestiramina). Inibitori delle lipasi intestinali (Orlistat). Acido nicotinico. Meccanismi d'azione, impieghi terapeutici, effetti avversi.
- **Farmaci anti-infiammatori steroidei:** Cenni su recettori degli ormoni steroidei e funzioni mediate dagli ormoni glucocorticoidi; meccanismo d'azione; impieghi clinici; principali reazioni avverse.





## UNIVERSITÀ DI PISA

- **Farmaci anti-infiammatori non steroidei:** Cenni su ciclo-ossigenasi e funzioni mediate dai prostanoidei; classificazione: inibitori selettivi e non-selettivi di COX-1 e COX-2; meccanismo d'azione; impieghi clinici; principali effetti avversi.
- **Farmaci anti-diabetici:** Cenni sulla regolazione del metabolismo glucidico. Insuline. Antidiabetici orali (sulfaniluree, biguanidi, gliazidi, inibitori delle alfa-glucosidasi intestinali, tiazolidindionici); meccanismi d'azione; impieghi clinici; principali effetti avversi.

### Modulo di Farmacologia Clinica:

Introduzione alla farmacologia clinica: fasi dello sviluppo di un farmaco, tempi e costi: breve inquadramento e caratteristiche salienti.

La sperimentazione in Italia: dal Codice di Norimberga alla normativa recente. Procedure centralizzate. Autorità competente (AC) e procedure per la valutazione di studi clinici mono- e multicentrici.

Il protocollo di studio clinico: caratteristiche e sezioni principali. Moduli informativi per il paziente, il MMG, i consensi informati.

Criteri per una corretta sperimentazione dei farmaci: controllo, disegno (gruppi paralleli vs cross-over), cecità (singolo e doppio cieco), rappresentatività del campione (criteri di inclusione/esclusione), randomizzazione, stratificazione del campione, dimensione campionaria, definizione di endpoints.

Tipologia di studi e livelli di evidenza: studi di coorte e caso-controllo: caratteristiche. Studi randomizzati e controllati. Meta-analisi.

Studi clinici di fase I: definizione e caratteristiche principali. Obiettivi principali e secondari. Volontari sani e pazienti: criteri di scelta. Disegno dello studio con aumento della dose. Massima dose tollerata e tossicità dose-limitante.

Studi clinici di Fase 0: caratteristiche principali, scopo, differenze con gli studi di Fase I. Importanza dei biomarcatori

Studi clinici di fase II: obiettivi ed endpoints. Studi clinici di fase IIA e IIB.

Studi clinici di fase III: caratteristiche principali ed esempi: fase IIIA e fase IIIB. Registrazione del farmaco attraverso le agenzie regolatorie.

Studi di bioequivalenza: definizione di generico (OMS, EMA, AIFA), bioequivalenza. Equivalenti farmaceutici, alternative farmaceutiche, equivalenti terapeutici. Studi di bioequivalenza: principali caratteristiche, disegno dello studio, volontari sani.

### MODULO DI FARMACOVIGILANZA:

Principi generali e obiettivi della farmacovigilanza; definizioni: eventi avversi, effetti avversi, reazioni avverse, effetti collaterali, etc.; classificazione delle reazioni avverse (atteso-inatteso, gravità, intensità, meccanismo); relazione di causalità tra farmaco ed evento avverso (principali criteri e algoritmi); meccanismi delle ADR: tossicità, idiosincrasia; meccanismi delle ADR: allergia, malattie iatrogene; farmacovigilanza in Italia: la scheda di segnalazione, reti di farmacovigilanza, farmacovigilanza in popolazioni speciali: bambini, anziani, gravidanza; statine: reazioni avverse muscolari, epatiche e neuropsichiatriche; vaccino vigilanza; interazioni tra farmaci, allungamento QTc da farmaci; nimesulide: tossicità epatica dei farmaci; osteonecrosi da bifosfonati; reazioni cutanee da farmaci; FANS/COXIB; reazioni ematologiche da farmaci; reazioni psichiatriche da farmaci; Farmacovigilanza dei farmaci generici; Segnalazione spontanea delle ADR; scheda di segnalazione e reti di farmacovigilanza; analisi del segnale in farmacovigilanza: ROR, PRR

### MODULO DI BIOFARMACEUTICA

Trasporto di massa: trasporto diffusivo e trasporto convettivo. La prima legge di Fick. Modello fisico-matematico per la diffusione attraverso una membrana: stato stazionario. Modello fisico-matematico per la diffusione attraverso una membrana: stato quasi stazionario. Proprietà dello stato solido: la solubilità. Definizione di solubilità. Dipendenza della solubilità dal pH. Effetto delle dimensioni delle particelle del solido sospeso sulla solubilità. Dipendenza della solubilità dal solvente: coefficiente di ripartizione, cosolventi. La velocità di dissoluzione: equazione di Noyes e Whitney. Polimorfismo: aspetti termodinamici, confronto tra l'energia libera dei due polimorfi  $\alpha$  e  $\beta$  e la solubilità, relazione tra energia libera e densità. Strategie per incrementare la velocità di dissoluzione: dissoluzione degli acidi e basi deboli poco solubili, influenza delle dimensioni delle particelle solide, adsorbimento su superfici solide, dispersioni solide, complessi di inclusione con ciclodestrine. Elementi di farmacocinetica: modelli farmacocinetici (modello monocompartimentale aperto), significato di Vd. Somministrazione di dose unica per via endovenosa. Somministrazione di dose unica per via orale, cinetica di assorbimento di primo ordine. Determinazione della costante di eliminazione. Somministrazione di dose unica per via orale, cinetica di assorbimento di primo ordine, determinazione della costante di assorbimento. La clearance. Confronto tra forme farmaceutiche dello stesso farmaco. Somministrazione di farmaco per via endovenosa lenta, cinetica di assorbimento di ordine zero. Somministrazione per via endovenosa lenta a velocità costante, significato di concentrazione plasmatica allo stato stazionario. Biodisponibilità assoluta e biodisponibilità relativa. Tipi di assorbimento per trasporto passivo. Trasporto passivo: caso di farmaco completamente disciolto al sito di assorbimento. Trasporto passivo: caso del permeante disciolto e complessato al sito di assorbimento, caso del farmaco completamente disciolto e ionizzabile: teoria della pH partition, caso del farmaco non completamente disciolto nei fluidi di assorbimento. Trasporto attivo: costante di Michaelis-Menten, equazione di Michaelis-Menten. Siti di assorbimento: assorbimento gastro-intestinale. Biodisponibilità gastrointestinale delle forme farmaceutiche (Soluzioni, Emulsioni, Sospensioni, Compresse, Capsule). Deviazione dalla teoria della pH partition. Assorbimento percutaneo: anatomia della pelle. Assorbimento percutaneo: penetrazione attraverso la cute o assorbimento attraverso la cute (diffusione attraverso lo strato corneo), importanza del veicolo nell'assorbimento percutaneo. I promotori di assorbimento. Assorbimento nasale: cenni di anatomia e fisiologia della mucosa nasale, assorbimento. Forme farmaceutiche innovative: direzionamento di primo, secondo e terzo ordine; trasportatori particellari: il trasporto passivo, attivo e fisico; micro e nanoparticelle: metodi di preparazione e materiali. Es. di microparticelle: spherex, sieroalbumina umana. Nanoparticelle: effetto EPR (target passivo), target attivo. Es. di nanoparticelle: nanoparticelle di PMMA, nanoparticelle di polialchilcianoacrilati. I liposomi: caratteristiche, caratterizzazione da un punto di vista dimensionale: LUV, SUV, MLV, MVV. I fosfolipidi. La presenza di colesterolo nel bilayer. Formazione dei liposomi. Classificazione dei liposomi sulla base del contenuto e del meccanismo di rilascio: Convenzionali, pH sensibili, Cationici, Immunoliposomi, A lunga circolazione. Preparazione dei liposomi: metodo meccanico, della sostituzione del solvente e della rimozione del solvente, dimensionamento, rimozione del materiale non incapsulato. Stabilità dei liposomi. Sterilizzazione dei liposomi. Assorbimento buccale: la struttura della mucosa orale, la permeabilità della mucosa orale, assorbimento. Il direzionamento dei farmaci nel cervello. Le barriere: la barriera emato encefalica (BEE), la barriera ematoliquorale, gli enzimi della BEE, le vie d'accesso all'encefalo. Sistemi di trasporto attraverso la BEE: trasporto mediato da carrier, le vie transcitosiche. Strategie per superare la BEE: la strategia classica del profarmaco, trasporto del profarmaco mediato da carrier, peptidi chimerici, la via nasale, altre strategie.

### Bibliografia e materiale didattico

#### MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Stampati dei lucidi impiegati a lezione



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

MODULI DI FARMACOLOGIA SPECIALE E FARMACOVIGILANZA  
Stampati dei lucidi impiegati a lezione

MODULO DI BIOFARMACEUTICA  
Stampati dei lucidi impiegati a lezione

Testi consigliati: RD Howland - MJ Mycek Le basi della farmacologia Zanichelli Editore, 2007 Katzung & Trevor's Farmacologia. Quesiti a scelta multipla e compendio della materia Piccin Editore, 2012

### Indicazioni per non frequentanti

MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

Per ogni eventuale chiarimento contattare il docente all'indirizzo: antonello.dipaolo@unipi.it

MODULI DI FARMACOLOGIA SPECIALE E FARMACOVIGILANZA

Per ogni eventuale chiarimento contattare il docente all'indirizzo: matteo.fornai@unipi.it

MODULO DI BIOFARMACEUTICA

Per ogni eventuale chiarimento contattare il docente all'indirizzo: angela.fabiano@unipi.it

### Modalità d'esame

MODULO DI FARMACOLOGIA SPECIALE: ORALE

MODULO DI FARMACOVIGILANZA: ORALE

MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA: ORALE

MODULO DI BIOFARMACEUTICA: ORALE

*Ultimo aggiornamento 15/09/2023 17:15*