

Corso di Studi in **Chimica e Tecnologia Farmaceutiche** (DM 270) - a.a. **2016-2017**

Tecnologia Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche

IV anno , 1° SEMESTRE , 11 CFU

	Cognome Nome	Ruolo
Docente titolare del corso	<b>FRANCO MASSIMO</b>	<b>Professore Associato</b>

Canale	e-mail	Telefono	Ubicazione
	<b>massimo.franco@uniba.it</b>	<b>0805442154</b>	<b>Studio n. 328 Il Piano</b>

**Programma del corso di insegnamento:**

**Introduzione:** Obiettivi ed articolazione del corso. Origine, storia, definizione e contenuti della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XII edizione, Tabelle 1-8, Norme per la buona preparazione dei medicinali in farmacia (N.B.P.). Farmacopee sovranazionali (Farmacopea Europea VIII edizione, Farmacopea Internazionale, USP, Farmacopee Omeopatiche). Farmaci e forme farmaceutiche. Definizione di medicinale per uso umano e veterinario (DLvo. n. 219/2006 e 193/2006). Definizione di radiofarmaco, fitoterapico, medicinale immunologico.

Classificazione amministrativa dei medicinali: medicinali d'origine industriale e medicinali allestiti in farmacia (preparati magistrali, preparati officinali, galenici ospedalieri); Classificazione dei medicinali ai fini della dispensazione al pubblico.

**Elementi di biofarmaceutica**

Sistema LADME, vie di somministrazione, Biodisponibilità, analisi delle curve plasmatiche parametri farmacocinetici [ $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ , volume di distribuzione, clearance]. Biodisponibilità assoluta e relativa, Bioequivalenza di forme farmaceutiche. Fattori influenzanti la biodisponibilità del principio attivo presente nella forma farmaceutica. Cenni sulle forme farmaceutiche non convenzionali.

**Origini, fonti, requisiti, purezza, stabilità, saggi e classificazione degli eccipienti:**

**acqua:** acqua altamente depurata, acqua depurata, acqua per preparazioni iniettabili, acqua per diluizione delle soluzioni concentrate per emodialisi. Metodi di purificazione delle acque per impieghi farmaceutici: deionizzazione, distillazione semplice e a multiplo effetto, osmosi inversa, ultrafiltrazione, conservazione delle acque distillate per preparazioni iniettabili.

Alcooli, glicoli e polioli: alcool (determinazione dell'alcool in miscele acquose e densità relative), propilenglicole, glicerolo, mannitolo, sorbitoli. Polietilenglicoli. Trigliceridi vegetali: oli d'arachidi, mandorle dolci, oliva, ricino e oli per preparazioni iniettabili. Saggi sugli oli: densità relativa, indice di rifrazione, indice d'acidità (I. A.), indice di saponificazione (I. S.), indice di Iodio (I. I.) indice di perossidi (I. P.), indice di ossidrilite (I. O.) sostanze insaponificabili e contenuto di acqua]. Idroperossidazione dei trigliceridi. Gliceridi semisintetici: gliceridi oleici polioossietilenici (olio di ricino polioossidrilato, olio di ricino polioossidrilato idrogenato). Gliceridi semisintetici solidi, poliglicolisilati saturi ed

insaturi. Burro di cacao. Oli di silicone [saggi su polidimetisilossani: I. A., viscosità cinematica]. Idrocarburi: vaseline naturali e artificiali, lanovaselina, paraffine liquide (oli di vaselina) [saggi sugli oli minerali: densità relativa e viscosità dinamica]. Paraffina solida [punto di fusione]. Cere: bianca, gialla, carnauba, spermaceti naturale e di sintetisi, lanolina anidra ed idrata (saggi sulle cere: I. A., I. estere, I. S., I. P., punto di scorrimento e punto di gocciolamento, capacità d'assorbimento dell'acqua). Zuccheri e polisaccaridi naturali e semisintetici: glucosio, levulosio, saccarosio, sfere di saccarosio, lattosio, amidi (di mais, frumento, riso e patata, amido pregelatinizzato), carbossimetil amido di sodio, ciclodestrine; cellulosa polvere e microcristallina, cellulose modificate (metilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, CMC sodica reticolata, idrossipropilcellulosa, metilidrossietilcellulosa, metilidrossipropilcellulosa, metilidrossipropilcellulosa ftalato, cellulosa aceto ftalato), [grado di sostituzione e viscosità apparente di derivati della cellulosa], gomme (arabica, adragante e sterculia), sodio alginato, pectine, agar-agar [potere di rigonfiamento], carragenati. Gelatine [saggi: potere gelificante (grado Bloom)]. Polivinilpirrolidoni. Poliacrilati (Carbopol) e Polimetacrilati (Eudragit). Minerali: silice, talco, caolino, bentonite, biossido di titanio, ossido di magnesio, carbonato di magnesio, fosfato di calcio. Tensioattivi: anfifili ionici (anionici, cationici, anfionici) e non ionici d'impiego farmaceutico. Bilancio idrofilo lipofilo di tensidi non ionici (HLB e HLB<sub>R</sub>). Coloranti, Antiossidanti, Conservanti, Aromatizzanti, (idrolati, alcolati ed essenze) e Dolcificanti: classificazioni, normative ed impiego nelle forme farmaceutiche. Metrologia: Unità di misura. Strumenti obbligatori in farmacia per la misura di masse e volumi. Errori nella misurazione di masse e volumi. Valutazione dei risultati analitici.

## **TECNOLOGIA DELLE FORME FARMACEUTICHE:**

### **Forme farmaceutiche solide:**

**Polveri.** Proprietà dei solidi. Solidi cristallini e solidi amorfi. Polimorfismo: monotropia ed enantiotropia. Metodi di polverizzazione e setacciatura. Analisi granulometrica per setacciatura, microscopia (ottica, TEM, SEM), sedimentazione (levigatore di Andreasen), mediante contatori di particelle (coulter counter e diffrazione della luce laser). Diametro statistico delle particelle [diametro aritmetico, diametro geometrico, diametro relativo alla superficie, diametro relativo al volume, diametro volume superficie, diametro di Stokes, diametro aerodinamico]. Fattore forma. Densità dei solidi secondo la F.U. XII (densità di cristallo, densità di particella, densità di un insieme di particelle, bulk density, tapped density) e metodi di misura (picnometri per polveri porose e non). Porosità e sua misura. Area superficiale specifica e sua determinazione mediante analisi di permeabilità o di adsorbimento di gas (isoterma di BET). Relazione area superficiale specifica-diametro medio delle particelle. Caratteristiche di scorrimento e metodi di valutazione.

**Polveri semplici e composte.** Miscelazione di polveri e fattori coinvolti (densità, forma, umidità, scorrevolezza, rapporto fra i componenti). Polveri per uso orale (multidose, in dose unitaria, effervescenti e per la preparazione di liquidi per uso orale), per insufflazione o inalazione, per uso topico, destinate all'uso iniettabile e relativi controlli tecnologici. Saggi FU.

**Granulati.** Scopi della granulazione e meccanismi di formazione dei granuli. Metodi di granulazione ad umido (umettamento della miscela di polveri e suddivisione del relativo impasto, granulatori a piatto e a letto fluido) e a secco. Estrusione, sferonizzazione, granulazione per fusione. Controlli tecnologici (omogeneità, granulometria, friabilità, densità al versamento e allo scuotimento, porosità, superficie specifica, caratteristiche di scorrimento ed umidità). Saggi FU.



**Capsule.** Capsule rigide (opercoli). Metodi di preparazione degli involucri. Contenuto delle capsule rigide (polveri, granulati, capsule, compresse e paste). Capsule molli. Tecniche di produzione. Capsule gastroresistenti e a cessione regolata. Controlli tecnologici. Microincapsulazione di liquidi o solidi (coacervazione del materiale di rivestimento) e di solidi (nebulizzazione di una forma liquida del materiale di rivestimento sulla sospensione del solido in aria). Saggi FU. Nanocapsule. Capsule amilacee.

**Compresse.** Caratteri e requisiti delle compresse. Eccipienti per compresse: diluenti, leganti, disaggreganti, lubrificanti (proprietà lubrificanti, glidanti ed antiaderenti), bagnanti, adsorbenti, coloranti, edulcoranti ed aromatizzanti. Metodi di fabbricazione delle compresse: compattazione di polveri o granulati. Comprimitrici alternativa e rotativa. Parametri concernenti il processo di compressione. Compresse con rivestimento zuccherino (confetti) o con film. Materiali filmogeni gastro-solubili e gastroresistenti. Controlli tecnologici, Saggi FU.

#### **Forme Farmaceutiche liquide:**

**Soluzioni.** Solubilità e fattori che la influenzano (solventi, cosolventi, temperatura, pH, forza ionica, tensioattivi, complessanti). Sostanze idrotrope ed equazione di Setschenow. Processi di diffusione (legge di Fick) e dissoluzione (legge di Noyes-Whitney). Metodi d'espressione delle concentrazioni ed indicazioni della FU riguardanti la solubilità di un solido in un liquido. Proprietà colligative delle soluzioni ed isotonicità (osmolalità, metodi chimico fisici di isotonnizzazione). Conservazione dall'inquinamento microbico, correzione del gusto e stabilizzazione delle soluzioni. Dispensazione delle soluzioni e d'altre forme liquide. Elisir, alcoliti, gliceriti, oleoliti, gocce e contagocce della FU.

Proprietà delle superfici liquide: energia e tensione superficiale ed interfacciale, bagnabilità di superfici solide (angolo di contatto). Misura delle tensioni superficiale ed interfacciale (innalzamento capillare, stalagmometro di Traube e tensiometro di du Noüy). Coefficiente di spandimento di un liquido (lavori d'adesione e di coesione). Adsorbimento positivo d'anfifili ad interfacce liquide. Tipi di monostato sulle superfici liquide. Elasticità e viscosità: Legge di Hooke (modulo di Young), Legge di Newton e coefficiente di viscosità dinamica, viscosità cinematica, dipendenza della viscosità dalla temperatura; metodi per la determinazione della viscosità di fluidi newtoniani: viscosimetri a capillare, viscosimetro a sfera rotolante; proprietà reologiche di fluidi non newtoniani: fluidi plastico, pseudoplastico, dilatante. Power law, tissootropia, antitissotropia e reopessia. Reometri: r. rotazionali (cilindri rotanti, cono-piastra), r. Brookfield, penetrometro a cono. Viscoelasticità: materiali elastici ideali, proprietà e comportamento dei materiali viscoelastici, numero di Deborah, creep recovery, misure in oscillatorio e determinazione del modulo elastico e viscoso  $G'$  e  $G''$ .

Dispersioni colloidali: colloidi liofili, liofobi e d'associazione (micelle e teoria sulla formazione di micelle), metodi di preparazione delle dispersioni colloidali, purificazione (dialisi) dei colloidali, effetto Donnan di membrana, proprietà cinetiche, elettriche ed ottiche delle dispersioni colloidali. Viscosità di sol idrofili (equazione d'Einstein, viscosità relativa,  $v$ . specifica,  $v$ . ridotta,  $v$ . intrinseca, relazione di Mark-Houwink)). Stabilità fisica delle dispersioni colloidali, coacervazione. Applicazioni farmaceutiche dei sistemi colloidali.

**Emulsioni.** Definizione. Teoria dell'emulsione. Fattori che influiscono nel determinare il tipo d'emulsione. Riconoscimento del tipo d'emulsione. Scelta del tensioattivo (HLB richiesto dalla fase dispersa) e calcolo della quantità minima richiesta. Tipi di film degli emulsionanti (bilancia da film e diagrammi tensione superficiale del film - area occupata dalla molecola anfifila). Instabilità fisica delle emulsioni: creaming, flocculazione e

coalescenza, inversione di fase. Forze interparticellari e curva energia potenziale-distanza interparticellare. Preparazione delle emulsioni. Microemulsioni.

**Sospensioni.** Definizione. Sospensioni flocculate e deflocculate. Parametri di sedimentazione: volume (altezza) del sedimento e grado di flocculazione. Proprietà reologiche delle sospensioni. Instabilità delle sospensioni. Ostwald ripening. Preparazione delle sospensioni.

**Sciroppi.** Sciroppo semplice, medicato e loro preparazione. Relazione acqua libera-concentrazione zuccherina negli sciroppi medicati. Sciroppi usati per la correzione del gusto e succedanei del saccarosio. Conservanti impiegati negli sciroppi medicati.

**Preparazioni farmaceutiche pressurizzate (Aerosol):**

Propellenti (gas compressi o liquefatti). Preparazioni per inalazioni. Meccanismi e studi di deposizione. Diametro aerodinamico. Dispositivi inalatori. Controllo di qualità delle preparazioni pressurizzate. Saggi FU.

**Stabilità di ff. farm.:** Determinazione della velocità di decomposizione di farmaci (reazioni di zero, primo o pseudo primo ordine). Periodo di validità della f. farm. mediante prove accelerate di decomposizione (equazione d'Arrhenius) e shelf life .

**Forme farmaceutiche semisolide per uso topico.**

**Preparazioni semisolide per applicazione cutanea.** Cenni d'anatomia e fisiologia della pelle. Diffusione attraverso membrane e celle di diffusione. Metodi per studiare la cessione e l'assorbimento percutaneo di principi attivi. Eccipienti per pomate: lipofili (non emulsionanti o emulsionanti acqua); idrofili. Unguenti, Creme, Geli (rigidi e non rigidi) e Paste. Eccipienti ausiliari per pomate: conservanti, antiossidanti, chelanti, coloranti e profumi. Basi per pomate. Metodi di preparazione delle pomate. Controllo di qualità: titolo dei principi attivi, contenuto in acqua, caratteristiche reologiche, capacità di spandimento, dimensioni delle particelle, controllo della carica microbica. Cataplasmi e impiastri. Saggi FU.

**Preparazioni per uso rettale e vaginale.** Supposte, capsule rettali e vaginali, soluzioni, sospensioni ed emulsioni rettali, polveri e compresse per soluzioni e sospensioni rettali. Schiume e tamponi rettali e vaginali. Preparazioni semisolide rettali. Eccipienti per supposte: masse lipofile: burro di cacao e gliceridi semisintetici solidi; basi idrofile: polietilenglicoli idrodispersibili, polisorbati (Tween 61), glico-stearato. Preparazione delle supposte (metodi per fusione e per compressione). Fattore di sostituzione farmaco/eccipiente. Assorbimento e trasporto del farmaco attraverso l'intestino retto. Disponibilità del farmaco da supposte. Effetto della granulometria del farmaco. Effetto della viscosità. Candele uretrali. Controlli di qualità e saggi FU (uniformità di massa e contenuto, dissoluzione, tempo di rammollimento di supposte lipofile, resistenza alla rottura) di supposte ed ovuli.

**Sterilizzazione di forme farmaceutiche e materiali per medicazione:**

Principali parametri di monitoraggio della sterilizzazione: fattore d'inattivazione e grado di sterilità. Cinetica d'abbattimento della carica microbica (valore di riduzione decimale). Metodi di sterilizzazione: con il calore secco (stufe) o umido (autoclavi), mediante riscaldamento con battericidi, irradiazione, filtrazione (filtri in profondità o a membrana) o gas. Verifica del grado di sterilità.

**Preparazioni per uso parenterale:**

Requisiti delle preparazioni iniettabili (pH, tonicità, limpidezza e contaminanti particellari, sterilità, apirogenicità, volume estraibile). Liquidi perfusionali. Soluzioni da diluire. Polveri per preparazioni iniettabili. Impianti. Veicoli per preparazioni iniettabili. Materiali di confezionamento. Preparazione industriale degli iniettabili. Saggi FU.

**Forme farmaceutiche per uso oftalmico**



Colliri e loro requisiti (sterilità, preservazione inquinamento microbico, tonicità, pH, viscosità). Pomate oftalmiche. Bagni oculari. Saggi FU.

#### **Preparati ottenibili da droghe vegetali**

Estratti fluidi, molli e secchi. Tinture. Infusi e decotti. Idrolati, alcolati ed essenze [oli essenziali (volatili)]. Processi d'estrazione, concentrazione, chiarificazione e distillazione in corrente di vapore.

#### **LEGISLAZIONE**

Fonti del diritto (superprimarie, primarie, secondarie, comunitarie). Organizzazione sanitaria dello Stato Italiano (Organi nazionali e regionali). Professioni ed arti sanitarie. Ordini professionali e comportamento deontologico del professionista sanitario (responsabilità professionali). Articolazione del servizio farmaceutico: pianta organica, sedi farmaceutiche, farmacie rurali ed urbane pubbliche e private. Gestione della farmacia pubblica [comunale (aziende municipalizzate, consorzi tra comuni, società di capitali)] e privata [titolare, gestione societaria (s.n.c. e s.a.s)]. Gestione provvisoria. Farmacie succursali e dispensari farmaceutici. Convenzione SSN-Farmacie. Preparazione e dispensazione di medicinali nelle strutture ospedaliere (farmacia ospedaliera). Disimpegno del servizio farmaceutico. Spedizione delle ricette (prescrizione e richiesta medica, ricetta semplice, ricetta ripetibile, ricetta non ripetibile, ricetta limitativa, ricetta ministeriale a ricalco). Tariffa Nazionale dei galenici e discipline di dispensazione di veleni o di stupefacenti e sostanze psicotrope. Disciplina nella dispensazione di medicamenti per uso umano (D.Lvo 219/2006) e per uso veterinario (DL.vo 193/2006). Prodotti di origine vegetale e prodotti cosmetici. Informazione scientifica e pubblicità sui farmaci.

#### **FARMACOECONOMIA FARMACEUTICA E SOCIOECONOMIA**

Farmacoeconomia. Costi: costi diretti (sanitari e non sanitari), costi indiretti, costi intangibili. Effetti diretti, indiretti, intangibili. Tecniche d'analisi: Analisi di costo della malattia, Analisi costo efficacia (ACE), Analisi costo utilità, Analisi costo benefici. Valutazioni socioeconomiche (efficacia terapeutica, tollerabilità, convenienza economica). Obiettivi delle analisi socioeconomiche (controllo spesa pubblica per farmaci). Concetti di costo/beneficio e rischio/beneficio di farmaci.

#### **ATTIVITÀ ESERCITAZIONALE A POSTO SINGOLO**

Controllo dell'efficienza di una bilancia (determinazione della sensibilità reciproca e quantità minima pesabile). Diluizione geometrica di polveri, miscelazione di polveri (miscelatore a doppio V, e miscelatore planetario Turbula), preparazione di cartine, polveri aspersorie, determinazione della densità apparente (volume al versamento), picnometro per polveri non porose, analisi granulometrica di polveri (uso del vibrovaglio, microscopio ottico), espressione dei dati di analisi granulometrica. Preparazione di un granulato ad umido e valutazione granulometrica, friabilità. Preparazione di capsule di gelatina dura (impiego dell'opercolatrice). Preparazione di compresse (mediante comprimitrice alternativa). Controlli FU su FF solide (uniformità di massa, saggio di disgregazione, saggio di dissoluzione, durezza e friabilità di cpr, ). Soluzioni idroalcoliche, valutazione del grado alcoolimetrico (aerometri). Preparazione di macerati di droghe vegetali (uso del torchio), tinture ed estratti fluidi. Sciroppi semplici e medicati. Valutazione della viscosità di fluidi newtoniani e non newtoniani (viscosimetro capillare, a sfera cadente, viscosimetro tipo Brookfield). Determinazione della tensione superficiale tramite stalagmometro di Traube. Preparazione di emulsioni per uso orale (metodo continentale ed inglese). Preparazione di sospensioni, determinazione del grado di flocculazione. Preparazione e confezionamento di

preparazioni semisolide (unguenti, creme, paste e geli). Preparazione e confezionamento di supposte ed ovuli. Etichettatura e tariffazione di tutte le preparazioni realizzate.

### **Testi consigliati**

1. P.Colombo, P.L. Catellani, A. Gazzaniga, et altri; “*Principi di Tecnologie Farmaceutiche*” Edizioni CEA II Ed. 2015.
2. M. Marchetti, P. Minghetti, “*Legislazione Farmaceutica*” 8<sup>a</sup> Edizione 2015, Edizioni CEA.
3. A.T. Florence, D. Atwood, “*Le basi chimico fisiche della Tecnologia Farmaceutica*”, Napoli, Edises, 2002.
4. E. Ragazzi, “*Galenica Pratica formulazione e Tecnologia*” Libreria Internazionale Cortina Padova 2006.
5. Autori vari, “*Medicamenta*” 7<sup>a</sup> ed, Cooperativa Farmaceutica Milano
6. A. Martin, “*Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2005 V Edizione.
7. M. E. Aulton, Kevin M.G. Taylor, “*Tecnologie Farmaceutiche*” *Progettazione ed allestimento dei medicinali*. Traduzione italiana a cura di: G. Caviglioli, T. Coviello, G. De Rosa, T. Modena. Ed. Edra 2015

### **Tipo di esame**

L'esame consiste in una prova scritta ed in una verifica orale. Nella prima lo studente dovrà dimostrare non solo di aver acquisito i principi teorici fondamentali concernenti la tecnologia formulativa, ma anche di saper risolvere problemi concreti applicati alla formulazione. La verifica scritta consiste in un massimo di sei quesiti imperniati su calcoli matematici applicati alla tecnologia farmaceutica, ad ognuno dei quali sarà attribuito un punteggio massimo di cinque trentesimi. La prova si riterrà superata con un minimo di 18/30.

Il successivo accertamento orale verterà essenzialmente su alcuni degli argomenti teorici trattati durante il corso.