



Corso di Studi in **Chimica e Tecnologia Farmaceutiche** (DM 270) - a.a. **2018-19**

NOME INSEGNAMENTO Tecnologia farmaceutica 2 con elementi di socioeconomia

ANNO DI CORSO 4 SEMESTRE SECONDO CFU 9

	Cognome Nome	Ruolo
Docente titolare del corso	DENORA NUNZIO	R.U.

Canale	e-mail	Telefono	Ubicazione
(A-Z)	nunzio.denora@uniba.it	+390805442767	Dip. Farmacia-Scienze del Farmaco Il piano, studio 330

Programma del corso di insegnamento:

Studi di preformulazione nello sviluppo del farmaco. Obiettivi degli studi di preformulazione di una nuova entità chimica candidata farmaco: biodisponibilità, stabilità e sicurezza. Proprietà chimico-fisiche. Principi di fisica farmaceutica e biofarmaceutica. Fattori chimico-fisici che condizionano la velocità di assorbimento dei farmaci. Solubilità in acqua: determinazione, previsione della solubilità. Fattori che influenzano la solubilità: criteri di valutazione biofarmaceutica dei dati di solubilità. Lipofilia. Coefficiente di distribuzione; determinazione del Log P. Sistemi di calcolo di Log P. Solubilità e coefficiente di ripartizione. Costante di dissociazione: sua determinazione e sua predizione. Caratterizzazione fisica dello stato solido: stato cristallino, polimorfismo, amorfismo e pseudopolimorfismo. Metodi analitici per la caratterizzazione delle forme solide: microscopia ottica (tavolino riscaldante con polarizzatore), metodi termici (DSC, DTA, termogravimetria), diffrazione con i Raggi X, SEM, analisi di solubilità. Prove preliminari di stabilità allo stato solido ed in soluzione; interazione farmaco-eccipiente; igroscopicità e suoi criteri di valutazione, volatilità. Prove di disponibilità in vitro: diffusione e velocità di dissoluzione. Noyes-Whitney, sink conditions e stato stazionario, espressioni di costante di velocità di dissoluzione per compresse, capsule e granulati Dissoluzione di polveri (legge di Hixson Crowell). Diffusione attraverso membrane: flusso e permeabilità. Fase II di studi di preformulazione:

Proprietà tecnologiche. Proprietà biologiche. Legame alle proteine seriche e suo metodo di studio. Nozioni di farmacocinetica necessarie per la comprensione dei parametri di biodisponibilità assoluta e relativa, di bioequivalenza dei prodotti farmaceutici, e per il rilascio modificato. Caratteristiche farmacocinetiche. Cinetiche non lineari. Metodi farmacocinetici non compartimentali. Caratteristiche chimico fisiche e farmacocinetiche che richiedono ulteriori approfondimenti evidenziata negli studi di preformulazione: Solubilità, stabilità, metabolismo, assorbimento. Biofarmaceutica. Biodisponibilità e bioequivalenza. Impostazione degli studi di biodisponibilità e bioequivalenza.

Motivazione per un rilascio modificato. Ruolo dei polimeri nel rilascio modificato di farmaci. Nozioni generali di Scienza dei Polimeri. Metodi di determinazione del peso molecolare: viscosimetrico (equazione di Mark-Houwink), osmometrico, diffusione della luce, ultracentrifugazione, cromatografia su gel per esclusione. Distribuzione dei pesi molecolari. Polimeri in soluzione. Polimeri allo stato solido. Cristallinità e polimorfismo, temperatura della transizione vetrosa (T_g), e temperatura di fusione dei polimeri cristallini (T_m), polimeri cross-linked (termoindurenti); densità dei polimeri, caratteristiche meccaniche dei polimeri, effetto del plastificante. Principali polimeri naturali, sintetici e semisintetici utilizzati nel rilascio modificato. Tecnologia di lavorazione dei polimeri: estrusione, stampaggio, filmatura. Diffusione di soluti nei polimeri, diffusione in membrane e film polimerici Polimeri biodegradabili, bioerodibili, biocompatibili e bioadesivi. Polimeri come carriers di farmaci. Forme farmaceutiche (drug delivery systems) a rilascio modificato. Classificazione: Sistemi terapeutici controllati dalla diffusione, controllati chimicamente, attivati dal solvente ed altri. Forme con cinetica di ordine zero a riserva e a matrice (emisfera cava e a gradiente di concentrazione). Pompe osmotiche: cinetiche di rilascio da esse e tempo di cinetica di ordine zero. Cinetiche di rilascio da matrici polimeriche inerti, erodibili, porose e tortuose : equazioni di Higuchi. Cinetiche di cessione da matrici rigonfiabili : equazione di Korsmeyer e Peppas.

Significato dell'esponente diffusionale. Rilascio oscillante (pulsato) per farmaci che presentano dipendenza e a ritmi cicardiani (ormoni peptidici , p. es. insulina), biosensori. Approccio chimico al rilascio modificato di farmaci. Catene solubilizzanti per problemi di solubilità. Profarmaci a basso peso molecolare per problemi di solubilità e superamento di membrane biologiche (cute, cornea e barriera ematoencefalica). Profarmaci oligomeric per problemi di sapore e odore. Profarmaci doppi (a cascata) per favorire rilascio in vivo. Bioprecursori e loro differenze con profarmaci. Complessazione nel rilascio modificato: complessi inclusione con ciclodestrine; proprietà delle ciclodestrine naturali e modificate; attività biologica delle ciclodestrine, metodi di calcolo delle costanti di stabilità, del rapporto stechiometrico di complessazione e parametri termodinamici. Miglioramento delle proprietà del farmaco, rilascio modificato con ciclodestrine, assorbimento gastrointestinale, diminuzione di effetti collaterali). Dispersioni solide in PEG e PVP.

Rilascio di farmaci in siti specifici "drug targeting": Motivazioni per un rilascio di farmaci in siti specifici. Vettori (carriers) Classificazione dei carriers: carriers artificiali (microparticelle) di prima generazione. Carriers artificiali di seconda generazione: nanoparticelle e nanocapsule (polialchilcianoacrilati). Liposomi convenzionali. Teoria di Israelavchli dell'impacchettamento di tensioattivi. Caratteristiche dei liposomi convenzionali e loro preparazione. Liposomi rivestiti da catene di PEG (liposomi pegilati) a lunga circolazione. Niosomi. Carriera microparticellari naturali:

eritrociti, leucociti, neutrofilo. Meccanismo di captazione di vettori: passivo, attivo e fisico. Carriers di terza generazione per meccanismo attivo di captazione: anticorpi monoclonali con targeting cellulari. Strategie di legame agli anticorpi monoclonali. Coniugati carriers-farmaco. Profarmaci polimerici nel targeting. " (effetto di aumentata permeabilità e ritenzione) nelle masse tumorali solide di profarmaci polimerici. Esempi di profarmaci polimerici nella terapia anticancro. Immunoliposomi. Terapia genica. Protocolli sperimentali. Tipi di vettori e patologie interessate. Approccio chimico al drug targeting senza uso di polimeri. Barriera ematoencefalica: caratteristiche, modelli sperimentali



equazioni correlatrici tra lipofilia e superamento della barriera ematoencefalica. Chemical delivery systems (CDS) di Bodor nel "drug targeting" al cervello: metodologie basate sul sistema redox della diidronicotina e della tiamina. Analisi retrometabolica. Profarmaci nel targeting. Approccio ADEPT, GDEPT e SATE/DTE. CDS a livello polmonare. Rilascio a livello del colon: sistemi basati sul tempo di transito, basati sul pH, e sull'attività enzimatica; profarmaci e forme farmaceutiche rivestite.

Vie di somministrazione e biodisponibilità:

Vie di somministrazione e metabolismo di primo passaggio:

Via transdermica :caratteristiche farmacocinetiche dei transdermici, prospettive di questa via di somministrazione (iontoforesi).vie boccale-sublinguale, nasale, polmonare, vaginale ed intrauterina. Vie di somministrazione e sito d'azione: oculare, sistemi di rilascio oculari; transdermica, vaginale ed intrauterina rettale.

Stabilità e stabilizzazione di farmaci e forme farmaceutiche

Elementi di socioeconomia. Introduzione alla farmacoeconomia. Le principali tipologie di analisi farmacoeconomica: minimizzazione dei costi, costo-efficacia, costo-utilità, costo-beneficio. Tipologie di costi: diretti sanitari, diretti non sanitari, indiretti, intangibili. Tipologie di effetti: diretti, indiretti, intangibili. Definizione del punto di vista dell'analisi, orizzonte temporale, attualizzazione dei costi.

Tipo di esame

Scritto e Orale

Testi consigliati

1. Martin , Physical Pharmacy , Philadelphia, Lea and Fabiger, 1994
2. A.T. Florence, D. Atwood , Le basi chimico fisiche della Tecnologia Farmaceutica , Napoli, Edises, 2002
3. Bunker, Rhodes , Modern Pharmaceutics, Dakker, 1992
4. C. Wermuth – "Le applicazioni della chimica farmaceutica" EdiSES Napoli 2001
5. P. Colombo, P.L. Castellani, A. Cazzaniga, E. Menegatti, E. Vidale. "Principi di Tecnologie Farmaceutiche". Ed. Ambrosiana, Milano, 2004