* **Informazioni Corso**

Corso di Laurea in Biotecnologie

VEICOLAZIONE E DIREZIONAMENTO DEI FARMACI (4CFU)

Anno di Corso II, I semestre

A.A. 2018/19

**Informazioni Docente**

Prof. Donato Cosco

Professore Associato del Settore Scientifico Disciplinare CHIM/09, Farmaceutico Tecnologico Applicativo

Dipartimento di Scienze della Salute

Orario di ricevimento: Lunedi-Venerdì dalle ore 9:00 alle ore 18:00 - Dipartimento di Scienze della Salute – V livello – Ed. BioScienze – Campus “S. Venuta”

Tel. +39 (0)961 3694119 (studio)

+39 (0)961 3694209 (lab)

e-mail: [donatocosco@unicz.it](mailto:donatocosco@unicz.it)

* **Descrizione del Corso**

Il corso attenziona la progettazione e gli aspetti chimico-fisici e tecnologici delle formulazioni farmaceutiche innovative utilizzate per la veicolazione ed il direzionamento dei principi attivi.

**Obiettivi del Corso e Risultati di apprendimento attesi**

Questo corso teorico ha lo scopo di fornire le conoscenze e competenze più approfondite di veicolazione e direzionamento dei principi attivi. In particolare, saranno sviluppati i concetti di base di biofarmaceutica applicata alla tecnologia farmaceutica e di progettazione e caratterizzazione delle forme farmaceutiche non convenzionali ed innovative.

Programma

***Biofarmaceutica***

Sistema LADME. Definizione.

Assorbimento del farmaco. Passaggio dei farmaci attraverso le barriere biologiche; vie di somministrazione e fattori fisiologici che influenzano l'assorbimento.

Rilascio dei farmaci dalla forma farmaceutica e biodisponibilità. Definizione; analisi delle curve plasmatiche; biodisponibilità assoluta e relativa; studi in dose multipla; bioequivalenza; protocolli sperimentali.

Gli studi di preformulazione nell'allestimento industriale di nuovi medicinali.

Caratterizzazione fisico-chimica e farmaceutica dei farmaci allo stato solido in soluzione.

***Chimico-Fisica dei Sistemi Dispersi***

Definizione e classificazione di un sistema disperso. Caratterizzazione chimico-fisica di un sistema disperso. Meccanica dei fluidi: concetti base e grandezze fisiche; moto di un fluido ideale; moto di un fluido reale. Elementi di reologia: il fenomeno della viscosità e sue implicanze bio-farmaceutiche; flusso laminare e shearing stress; liquidi newtoniani e non-newtoniani; determinazione della viscosità - viscosimetri a capillare e viscosimetri rotazionali. Fenomeni di Superficie: tensione superficiale e tensione interfacciale. Valutazione quantitativa della tensione superficiale. Metodi per misurare la tensione superficiale: metodo basato sul peso delle gocce - lo stalagmometro; il tensiometro di du Nouy. Forze di contatto e bagnabilità di superfici solide.

Colloidi di aggregazione – le micelle: tensioattivi, loro proprietà e classificazione. Sintesi delle principali classi di tensioattivi. Caratteristiche dei diversi tensioattivi. Formazione delle micelle. Il fenomeno della micellizzazione. Struttura delle micelle: micelle costituite da surfactanti ionici; micelle costituite da surfactanti non-ionici. Fattori che influenzano CMC e dimensione delle micelle. Cenni su particolari forme di aggregazione dei surfactanti. Solubilizzazione di principi attivi mediante tensioattivi. Fattori che influenzano la solubilizzazione. Determinazione della concentrazione massima di additivo.

Le emulsioni: tipi di emulsione (A/O ed O/A), tensione superficiale e tensione interfacciale. Scelta del tensioattivo (Regola di Bancroft). HLB (rapporto idrofilo-lipofilo) e suo calcolo. Associazione di tensioattivi e loro effetto sulla stabilizzazione delle emulsioni. Legge di stokes; instabilità fisica e fattori che la influenzano (creaming, flocculazione e coalescenza). Sistemi flocculati e deflocculati. Riconoscimento del tipo di emulsione. Saggi accelerati di stabilità.

Le sospensioni: caratteristiche chimico-fisiche delle sospensioni. Forze d’interazione fra le particelle. Sospensioni flocculate e deflocculate: volume di sedimentazione e grado di flocculazione. Veicoli strutturati. Potenziale zeta. Preparazione delle sospensioni: agenti sospendenti. Stabilità delle sospensioni. Dispersioni colloidali: colloidi liofili e colloidi liofobi.

***Stabilità chimica dei farmaci***

Definizione e classificazione dei vari tipi di decomposizione chimica di principi attivi allo stato solido o in soluzione. Valutazione dei fenomeni idrolitici, ossidativi, di isomerizzazione, di fotodecomposizione e polimerizzazione a cui sono soggetti i principi attivi e loro cause. Definizione e classificazione delle cinetiche di decomposizione chimica dei farmaci in soluzione per lo studio delle possibili complicazioni durante la preparazione di forme farmaceutiche. Studio degli ordini di reazione: ordine zero, primo ordine, secondo ordine e terzo ordine. Reazioni complesse. Test di stabilità in condizioni normali ed accelerati. Conservazione e stabilizzazione dei medicamenti: controllo temperatura, umidità, esposizione alla luce e scelta contenitore.

***Forme Farmaceutiche a Rilascio Modificato***

Aspetti generali ed utilità del rilascio modificato.

Equazioni di trasporto. Diffusione o trasporto di sostanza; flusso e legge di Fick; seconda legge di Fick; diffusibilità in diversi mezzi di diffusione; solubilità e coefficiente di ripartizione; sistemi controllati dalla diffusione; finalità delle forme farmaceutiche a rilascio controllato; problemi relativi alle forme farmaceutiche convenzionali; vantaggi offerti dalle forme farmaceutiche a rilascio modificato; meccanismi di rilascio dei principi attivi; sistemi controllati dalla diffusione.

Materiali per il controllo del rilascio.

Metodi analitici utilizzati per la caratterizzazione dei polimeri. Polimeri; Siliconi; Polivinilcloruro; Polietilene vinil acetato; Poliesteri; Poliammidi; Cellulose; Poliuretani; Poliacrilati; Polietilen glicole; Idrogeli.

Applicazioni terapeutiche di forme farmaceutiche a rilascio controllato.

Sistemi polimerici per uso orale. Definizione e classificazione dei sistemi; caratteristiche dei principi attivi veicolati; esempi di sistemi polimerici per uso orale. Sistemi polimerici per somministrazione trans-mucosale. Definizione e classificazione dei sistemi; caratteristiche dei principi attivi veicolati; esempi di sistemi polimerici per uso transmucosale, sistemi mucoadesivi.

Sistemi per il rilascio transdermico dei farmaci. Definizione.

***Vettori Micro/ Nanoparticellari e Vescicolari***

Microparticelle e nanoparticelle. Micro e nanoparticelle polimeriche, solide lipidiche e sistemi carrier lipidici nanostrutturati; classificazione in base alla composizione, alle dimensioni e alla struttura fisica, metodiche di preparazione, stabilità, meccanismi di interazione con i sistemi cellulari, vie di somministrazione, applicazioni terapeutiche. Abraxane.

Sistemi vescicolari. Fosfolipidi. Classificazione in base alla composizione, alle dimensioni e alla struttura fisica, componenti utilizzati nella preparazione dei sistemi vescicolari, metodiche di preparazione, stabilità, meccanismi di interazione con i sistemi cellulari, vie di somministrazione; applicazioni terapeutiche dei liposomi, targeting attivo e passivo, liposomi Stealth, immuno-liposomi. Effetto EPR. Fenomeno ABC.

Etosomi, trasferosomi e niosomi. Doxil, Caelyx, Ambisome, DepoCyt, DepoDur, DepoFoam.

Squalene: proprietà chimico-fisiche ed applicazioni farmaceutiche.

***Sistemi Emulsivi Innovativi***

Microemulsioni. Definizione; stabilità delle microemulsioni, termodinamica delle microemulsioni. Equazione di Gibbs. Proprietà reologiche delle microemulsioni. Cristalli liquidi. Definizione; cristalli liquidi termotropici (calamitici, discotici, fase colestrica), cristalli liquidi liotropici (mesofasi liotropiche), fase nematica e smettica, fasi liquido cristalline, strutture in soluzioni concentrate, fase lamellare, fase esagonale, fase cubica (cubi bicontinui, cubi micellari), strutture in soluzioni diluite (micelle giganti, fasi isotropiche anomale), cristalli liquidi come drug delivery systems, applicazioni terapeutiche, somministrazione dermica, mucosale, oculare, orale, parenterale; studio sulla mucoadesione dei sistemi liquido-cristallini (topici: dermici, nasali, vaginali, buccali).

***Sistemi di inclusione***

Sistemi di inclusione molecolare: ciclodestrine. Definizione, ciclodestrine naturali (α, β, γ), ciclodestrine modificate: ciclodestrine metilate, trimetilate, idrossipropilate, metodiche di produzione del complesso d'inclusione, analisi strumentale per la caratterizzazione del complesso allo stato solido e liquido (calorimetria a scansione differenziale, diffrazione a raggi X, dicroismo circolare, spettroscopia UV, risonanza magnetica nucleare), studi di solubilità e dissoluzione, meccanismi di rilascio del farmaco, targeting mirato (colon-specifico, cervello-specifico), meccanismi di eliminazione delle ciclodestrine, tossicità delle ciclodestrine.

***Forme Farmaceutiche Inalatorie***

Introduzione; struttura dei polmoni: cenni di anatomia e fisiologia; biofarmaceutica inalatoria: dimensioni, densità, forma, igroscopicità delle particelle; studi di deposizione; dispositivi inalatori: nebulizzatori, inalatori pressurizzati, inalatori a polvere secca; classificazione delle forme farmaceutiche inalatorie: preparazioni per inalazione, preparazioni liquide per inalazione: sistemi nebulizzati, pressurizzati per inalazione, polveri per inalazione. somministrazione nasale; aerosol nasale: definizione; assorbimento di farmaci attraverso la mucosa nasale: deposizione e sito di deposizione; assorbimento transmucosale; studio dell'assorbimento attraverso la mucosa nasale; dispositivi per la somministrazione delle preparazioni nasali: dispositivi per la somministrazione delle preparazioni nasali liquide e solide; classificazione delle preparazioni nasali.

***Legislazione e Socio-Economia Farmaceutica***

Organismi sanitari nazionali e internazionali. OMS, EMA, AIFA. Cenni di farmacovigilanza.

**Stima dell’impegno orario richiesto per lo studio individuale del programma**

64 h

**Metodi Insegnamento utilizzati**

Lezioni frontali: 32h

Esercitazioni: 4h

**Metodi Insegnamento utilizzati**

Lezioni frontali, laboratori didattici, esercitazioni, seminari.

**Risorse per l’apprendimento**

Libri di testo

* REMINGTON’S PHARMACETUICAL SCIENCE, Ultima Edizione.
* COLOMBO P., CATELLANI P.L., GAZZANIGA A., MENEGATTI E., VIDALE E.; *Principi di tecnologie Farmaceutiche*; Casa Ed. Ambrosiana, Ultima Edizione.
* AULTON M.E., Pharmaceutics, Churchill Livingstone Ed., Ultima Edizione.
* FLORENCE A.T. AND ATTWOOD D.; *Physicochemical Principles of Pharmacy*; Macmillan Press LTD, Ultima Edizione.
* FLORENCE A.T. AND ATTWOOD D.; *Le basi chimico-fisiche della Tecnologia Farmaceutica*; Edises, Ultima Edizione.

**Attività di supporto**

Per il corso non è previsto servizio di tutorato.

**Modalità di frequenza**

Le modalità sono indicate dall’art.8 del Regolamento didattico d’Ateneo.

**Modalità di accertamento**

Le modalità generali sono indicate nel regolamento didattico di Ateneo all’art.22 consultabile al link <http://www.unicz.it/pdf/regolamento_didattico_ateneo_dr681.pdf>

L’esame finale sarà svolto in forma scritta ed orale.

La prova scritta verterà su tutte le tematiche trattate durante le lezioni frontali, i laboratori didattici ed i seminari. Essa sarà articolata in 15-20 quesiti a risposta aperta e multipla, caratterizzati da differente difficoltà e valutati con punteggi differenti tali che la loro somma fornisca un risultato totale di 30.

Il voto minimo necessario per accedere alla prova orale è pari a 18/30.

La prova orale verterà su tutte le tematiche trattate durante le lezioni frontali, i laboratori didattici ed i seminari. I parametri che saranno attenzionati al fine di valutare lo studente sono: conoscenza e comprensione degli argomenti, capacità di sintesi ed analisi come descritto nella seguente tabella:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Voto** | **Conoscenza e comprensione argomento** | **Capacità di analisi e sintesi** |
| Non idoneo | Non sufficienti. Importanti carenze. | Irrilevanti. Frequenti generalizzazioni. Incapacità di sintesi. |
| 18-21 | Da sufficiente a più che sufficiente. | Capacità di analisi e sintesi sufficienti. |
| 21-24 | Discreta | Capacità di analisi e sintesi corrette. Argomentazioni logiche e coerenti. |
| 24-27 | Buona | Buone capacità di argomentare ed esprimere le tematiche. |
| 27-30 e lode | Da più che buona ad ottima | Notevoli capacità logiche di analisi e sintesi. |

Il voto finale terrà conto di entrambe le prove sostenute dallo studente.