



TECNOLOGIA E LEGISLAZIONE FARMACEUTICA

II

A.S. 2019-2020

PROF. GIUSEPPE DE ROSA

CATERINA DE ROSA

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n.219

“Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE”

DEFINIZIONE DI MEDICINALE

Prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine << medicinale >>

1) Ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

Ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;

Il Decreto Legislativo del 24 aprile 2006, n.219 è l'attuazione di una direttiva comunitaria del 2001 relativa al codice comunitario concernente i medicinali per uso umano. Con il termine “medicinale” si possono avere due definizioni. Nella seconda definizione si evidenzia come un medicinale è un prodotto che presenta delle proprietà terapeutiche. Nella prima definizione invece, secondo la normativa, un medicinale è “una sostanza presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane”. Ad esempio, un integratore alimentare non può mai riportare nessuna indicazione terapeutica, perché diverrebbe in tal caso un medicinale. La normativa tra un integratore alimentare ed un medicinale è totalmente diversa.

Un medicinale, affinché possa arrivare in commercio, spesso richiede degli investimenti enormi con dei tempi anche molto lunghi, si parla di 10-15 anni in media per sviluppare un medicinale. Questo significa che una sostanza non potrà essere presentata come “avente proprietà curative” se esse non vengono dimostrate.

PREPARAZIONE O FORMA FARMACEUTICA

Forma in cui il o i PA vengono somministrati all'uomo o all'animale. Vengono ottenute mediante procedimenti tecnologici idonei e con l'ausilio di altre sostanze chimiche ritenute non o poco attive.

L'**ECCIPIENTE** è qualunque componente diverso dal principio attivo presente in una preparazione farmaceutica. L'eccepiante, oltre a favorire la formazione del preparato può migliorare alcune caratteristiche del prodotto come stabilità, proprietà organolettiche, ed influenzare il profilo farmacocinetico del principio attivo.

Tra i procedimenti tecnologici che permettono l'allestimento della forma farmaceutica ricordiamo la polverizzazione, l'essiccamento e tutte quelle operazioni che intervengono per l'allestimento di una forma che permetta la somministrazione di un principio attivo, questo spesso prevede l'utilizzo di sostanze ausiliarie che non sono inerenti con l'attività del principio attivo ma che in realtà consentono l'allestimento di questa forma di somministrazione. Un eccepiante può, ad esempio, favorire sia la formazione del preparato oppure migliorare le caratteristiche del prodotto come la stabilità, le proprietà organolettiche o ancora influenzare il profilo farmacocinetico del principio attivo. Ad esempio, nel rilascio controllato la forma farmaceutica viene allestita in maniera particolare con degli ecceipienti tali da modificare deliberatamente le modalità di rilascio del principio attivo.

Forme farmaceutiche classificazione:

Classificate in base a:

- **Forma fisica:** (generalmente la forma fisica in cui si presenta il preparato è quella destinata all'assunzione da parte del paziente. Eccezioni come preparati effervescenti e tisane). Semisolide (creme, unguenti, paste), liquidi (soluzioni, sospensioni, ecc.), solidi (polveri, compresse, capsule, ecc.).
- **Via di somministrazione:** orale, topica, parenterale, ecc.
- **Confezionamento:** a singola dose (o monodose) e a dosi multiple (multidose)
- **Alla modalità di rilascio:** rilascio convenzionale o a rilascio controllato (modificato).

Un esempio di forma farmaceutica monodose è la compressa, un collirio può essere multidose ma anche monodose (usa e getta) utilizzati soprattutto negli interventi chirurgici dove non è possibile aggiungere un conservante. Nei colliri multidose si utilizzano sempre dei conservanti per ridurre la contaminazione microbica e la sterilità, mentre nel caso di un intervento chirurgico si evita il conservante e si preparano dei colliri monodose.

ALTRE DEFINIZIONI

- La **FARMACOCINETICA** studia la cinetica di liberazione, assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione (LADME) di un farmaco.
- La **BIOFARMACEUTICA** è lo studio dei fattori che influenzano l'entità e le modalità di assorbimento di un farmaco somministrato.

Supponendo che una sostanza somministrata per via orale sia capace di legarsi o degradarsi nello stomaco, essa non si assorbirà perché è instabile e si degrada. Questo è oggetto della biofarmaceutica.

La biofarmaceutica studia l'influenza dei materiali (farmaco, eccipiente, contenitori) e della forma farmaceutica sulla liberazione del farmaco e sulle relazioni fra liberazione ed assorbimento.

Cenni di FARMACOCINETICA

Studia le variazioni di concentrazione di un PA nel sangue e nel resto dell'organismo in funzione del tempo. Studia le cinetiche di:

- Liberazione
- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolizzazione
- Eliminazione

LADME di un farmaco

La farmacocinetica nel caso della tecnologia farmaceutica si presenta un po' più complessa perché si parla di schema LADME il quale comprende anche la fase di LIBERAZIONE del farmaco dalla forma farmaceutica.

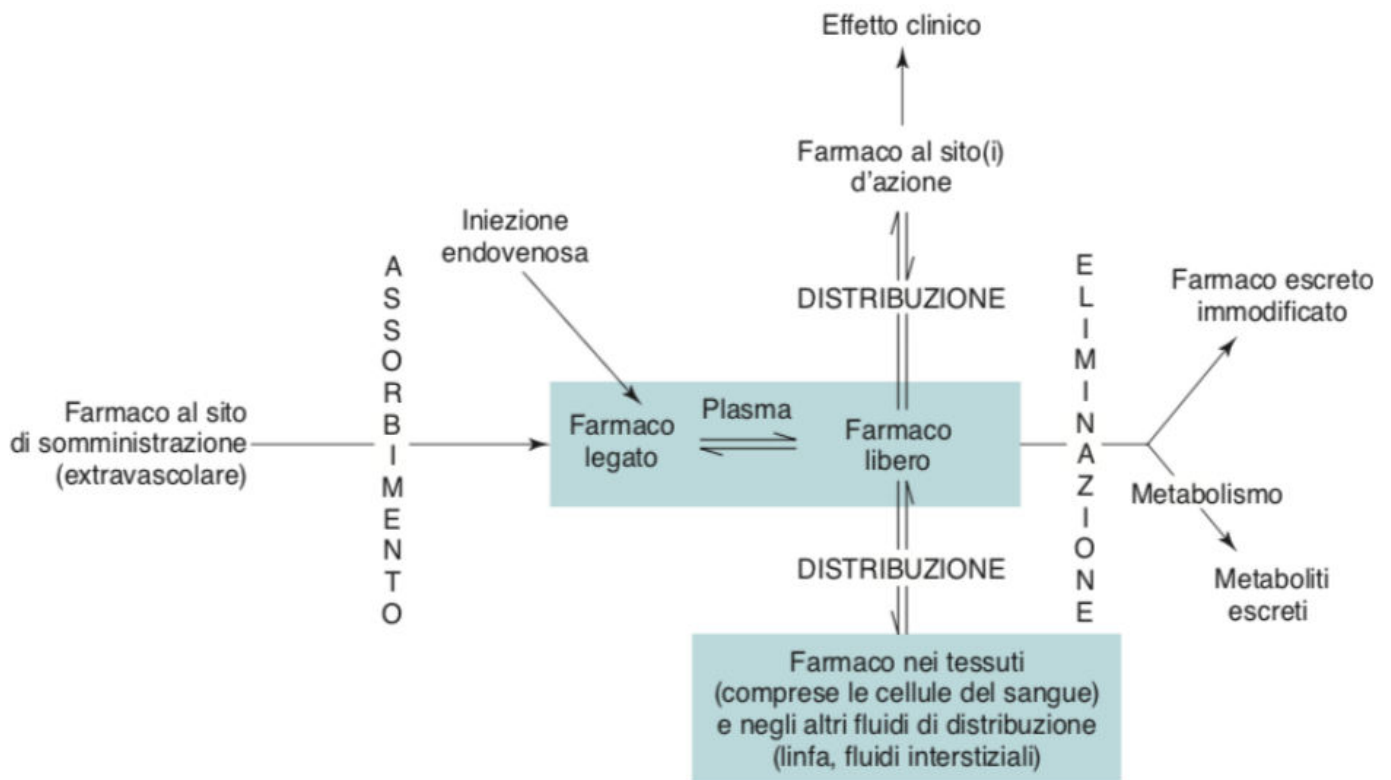
Con l'acronimo **ADME** (Assorbimento, Distribuzione, Metabolizzazione, Escrezione) si intende l'insieme dei processi che avvengono a carico del farmaco, una volta introdotto nell'organismo umano attraverso una delle possibili vie di somministrazione. Tranne la via endovenosa, attraverso la quale il farmaco è introdotto direttamente nel circolo sanguigno, tutte le altre vie di

somministrazione sistemica prevedono l'assorbimento del farmaco dal sito di somministrazione al torrente circolatorio.

I farmaci somministrati per os e parzialmente quelli somministrati per via rettale, prima di raggiungere il circolo sistemico, passano attraverso il fegato dove possono subire processi di metabolizzazione con la formazione di composti meno attivi, inattivi o più attivi. Il farmaco deve essere assorbito in una quantità ed ad una velocità sufficienti a realizzare una concentrazione plasmatica tale da produrre una concentrazione del farmaco efficace al sito d'azione.

Percorso di un farmaco somministrato per via orale

Un farmaco deve essere liberato, si assorbe nel plasma, dove si lega alle proteine, il farmaco libero si distribuisce ai tessuti fino ad arrivare al sito d'azione (EFFETTO CLINICO) e viene eliminato in parte mediante metabolizzazione oppure il farmaco può essere escreto immodificato.



• Rappresentazione schematica di assorbimento, distribuzione ed eliminazione del farmaco.

LIBERAZIONE

L'acronimo **LADME** comprende L che indica la liberazione del farmaco dalla forma farmaceutica. Per "liberazione" si intende quell'insieme dei processi che portano il farmaco ad essere presente nel sito di assorbimento in forma molecolare o in forma assorbibile.

DISGREGAZIONE e DISSOLUZIONE

Il processo più lento determina la cinetica di comparsa del farmaco nel plasma.

Lo stadio limitante la velocità di assorbimento è diverso a seconda dei casi:

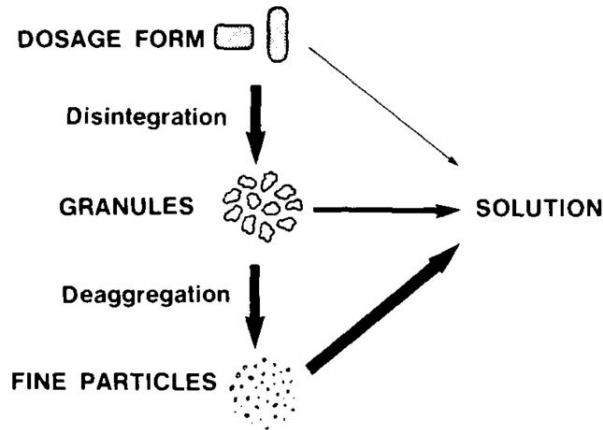
- *Forme di dosaggio tradizionali*: la disgregazione è il processo più rapido. In particolare:
 - Per farmaci dotati di scarsa solubilità, la dissoluzione è il processo più lento.

- Per farmaci dotati di elevata solubilità, la dissoluzione è rapida ma la fase di assorbimento è più lenta.

La prima fase prima dell'assorbimento è la liberazione del principio attivo, si può pensare ad uno dei casi più complessi che è quello di una compressa somministrata per via orale:

1) Disgregazione

Farmaco somministrato in forma solida



Una volta arrivata nello stomaco quindi nei fluidi biologici comincia a disintegrarsi. Esistono particolari eccipienti all'interno della compressa che consentono di avviare la disaggregazione, cioè la compressa comincia a rompersi formando dei pezzi più piccoli detti granuli che a loro volta tendono a rompersi per formare delle piccole particelle. In questa forma, il farmaco non potrà assorbirsi perché ai fini dell'assorbimento il farmaco deve prima solubilizzarsi, ossia deve passare in soluzione. Una compressa convenzionale somministrata nello stomaco, sulla sua superficie una piccola quota di farmaco a contatto con il solvente comincia a solubilizzarsi e può essere assorbito, questa superficie esposta è ancora troppo limitata.

Quando avviene la disaggregazione, si ha un aumento della superficie di contatto con il solvente, di conseguenza aumenta la quantità di principio attivo che può solubilizzarsi quindi abbiamo una maggiore quantità di farmaco che si solubilizza ed una quota maggiore di farmaco che si assorbe. I granuli si rompono, formano piccole particelle sempre più sottili, portando ad un grosso aumento della superficie disponibile del solido con il solvente e quindi la solubilizzazione sarà ancora più rapida.

La differenza tra una compressa convenzionale ed una compressa effervescente: l'assorbimento è più veloce perché si evita di dover aspettare la fase di disaggregazione e poi solubilizzazione, perché essa avviene nel bicchiere d'acqua, di fatto si avrà una insorgenza d'azione più rapida e probabilmente anche un maggiore assorbimento.

Nelle forme farmaceutiche tradizionali bisogna fare una differenza tra i principi attivi con scarsa solubilità e quelli più solubili. Per un principio attivo molto solubile in acqua, il processo limitante (la fase più lenta) è la disaggregazione perché il principio attivo si dissolve rapidamente e viene assorbito. Nel caso di un principio attivo poco solubile, con una dissoluzione più lenta allora pur velocizzando la fase di disaggregazione (utilizzando eccipienti disaggreganti molto efficaci), di fatto la fase limitante sarà proprio la dissoluzione. Alcuni approcci si utilizzano per aumentare quanto più possibile, se richiesto, la velocità di dissoluzione di un principio attivo.