



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI

FEDERICO II



CHIMICA FARMACEUTICA APPLICATA

Pierpaolo De Angelis
Michele Piccolo

LEZIONE 1

PRE-FORMULAZIONE → tutto ciò che riguarda la trasformazione di un PA, nel medicinale finale. E' la fase di progettazione della FF, in cui si scelgono gli ECCIPIENTI da utilizzare per veicolare il PA. Gli eccipienti sono in teoria dei componenti inerti, in realtà spesso non lo sono da un punto di vista biologico ma coadiuvano il PA per facilitarne la manipolazione (es. diluenti), aumentarne la stabilità (es. antiossidanti, chelanti ecc).

GALENICI → preparati realizzati in laboratori non industriali, in farmacie commerciali od ospedaliere, su prescrizione medica (galenici magistrali) oppure no (galenici officinali).

FARMACOPEA → è una FONTE SECONDARIA DEL DIRITTO, più precisamente un REGOLAMENTO. Praticamente, è un CODICE DI QUALITA' che diventa disposizione legislativa perché approvata con un DECRETO LEGISLATIVO (FONTE PRIMARIA INTERNA DEL DIRITTO). Un DLvo è emanato dal governo su delega del parlamento (delega che dev'essere effettuata con legge).

La farmacopea contiene indicazioni, procedure, SPECIFICHE e disposizioni tecnico-amministrative, da rispettare per legge. Le specifiche sono vincolanti sia per il farmacista sia per l'industria; un eccipiente od un API ad esempio, si definisce "di grado FU" se soddisfa alle specifiche dettate dalla Farmacopea Italiana (quando ad esempio si acquista un eccipiente, esso arriva corredato con un certificato di analisi che ne attesta il grado FU, perché riporta i risultati dei saggi prescritti da farmacopea).

La farmacopea indica anche come controllare il prodotto finito → SAGGI → ad esempio su compresse, andranno effettuati saggi di UNIFORMITA' DI MASSA, CONTENUTO ed UNITA' DI DOSAGGIO → verifico che tutte le compresse abbiamo più o meno la stessa massa, la stessa quantità di PA, e che tale quantità di PA contenuta nella FF sia conforme con il dosaggio riportato in etichetta.

Per verificare il contenuto di PA in una compressa, serviranno opportuni dispositivi convalidati (HPLC ad esempio) → la farmacopea indica anche i parametri di convalida.

La farmacopea contiene tabelle in cui sono riportate le sostanze classificate come veleni, come sostanze psicotrope, viene indicato il modo opportuno per conservarle in una farmacia, vengono indicate le apparecchiature da detenere per legge, e così via.

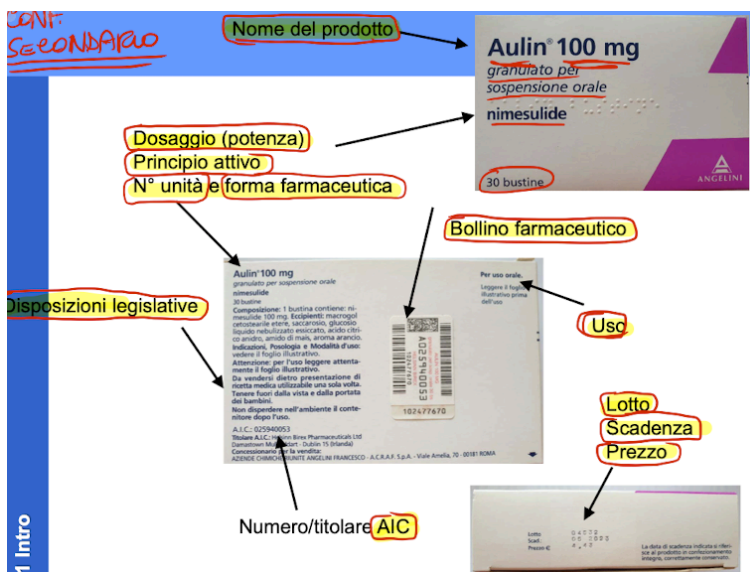
La FU è quella italiana, le cui disposizioni di legge sono quindi vigenti in Italia. La FEU (Farmacopea Europea) ha regole riconosciute in tutta Europa. In America è presente un formulario nazionale in via di sviluppo. Obiettivo comune è quello di "armonizzare" le farmacopee, per far sì che vi sia un unico standard di riferimento per la qualità delle sostanze ad uso farmaceutico.

La FU si basa su standard fissati da ISS (istituto superiore della sanità), un organo tecnico-scientifico del SSN (sistema sanitario nazionale). La FU è anche sotto la vigilanza del MDS (ministero della salute). La FU è revisionata ogni 5 anni dal MDS. La FEU è sotto la vigilanza dell'EDQM invece.

GLOSSARIO E RIPASSO DI TECNICA

- SPECIFICA → CRITERIO DI ACCETTAZIONE dettato dalla farmacopea;
- CONFORMITA' → Si ottiene in seguito al rispetto delle specifiche;
- AIC → AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (atto amministrativo rilasciato da un ente regolatorio), si ottiene alla fine della FASE CLINICA 3. In particolare, nelle fasi cliniche si verificano EFFICACIA e SICUREZZA del farmaco, mentre la QUALITA' è attestata dal rispetto delle GMPs → indicazioni da rispettare per legge, che riguardano la produzione (dagli ambienti di lavoro, al personale, alle apparecchiature ecc) → rispettare le GMPs significa produrre una materia prima di qualità. È da sottolineare che nelle fasi cliniche 1 – 2 – 3, il farmaco ancora non ha ricevuto un'autorizzazione, quindi l'unica cosa che fa fede è che sia un farmaco di qualità, prodotto secondo il rispetto delle GMPs. Il riassunto delle fasi cliniche, compone il CTD, il documento che viene presentato all'AIFA o all'EMA (in base al tipo di autorizzazione, nazionale o centralizzata) per ottenere l'AIC. Nota che l'AIC è univoca per una certa FF, quindi se cambio il dosaggio di un farmaco ad esempio, devo richiedere una nuova AIC.
- AP → AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE, viene concessa previa ispezione dello stabilimento farmaceutico; se tutti i criteri dettati dalle GMPs sono rispettati, lo stabilimento viene autorizzato.

Esiste un'altra farmacopea che è quella INTERNAZIONALE → è a cura dell'OMS, al momento non ha valore legale e non può essere rilasciata AIC solamente in base al rispetto dei criteri di tale farmacopea. Serve come riferimento per paesi più arretrati, in mancanza di uno standard di qualità.



CONFEZIONAMENTO PRIMARIO → quello a contatto con la FF (un blister ad esempio, ma anche una bottiglietta per un collirio od un contenitore di vetro o plastica per capsule/comprese.

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO → quello esterno, solitamente una scatola di cartone con nome del medicinale ed etichetta.

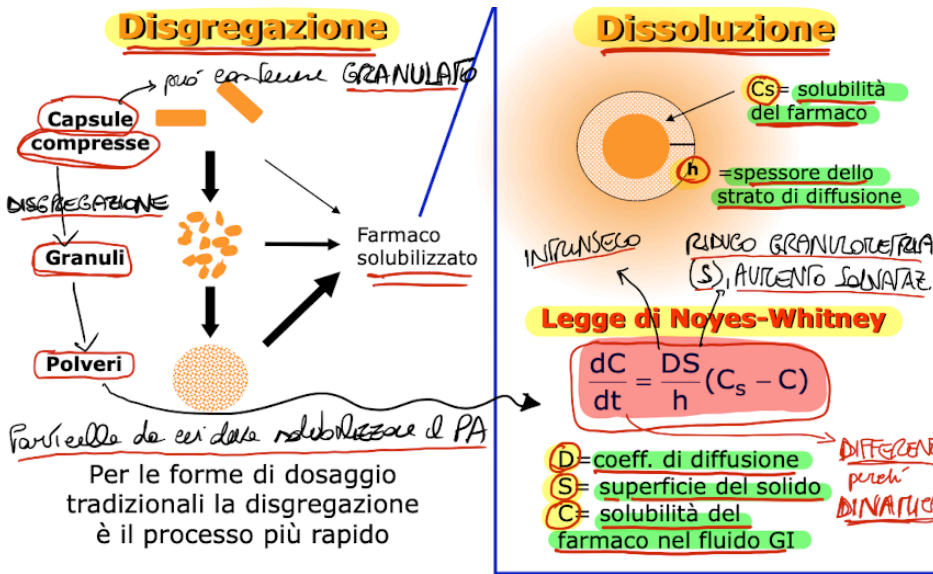
EQUIVALENTI → medicinali prodotti utilizzando PA per cui è scaduto il brevetto. Si identificano con il nome del PA, hanno un effetto paragonabile, a parità di dosaggio, al farmaco di riferimento (le AUC dei due

farmaci devono essere sovrapponibili con una tolleranza di massimo il 20-25%, ma cosa fondamentale è che condividano Cmax e Tmax).

CLASSIFICAZIONE FF

- STATO FISICO → SOLIDI – SEMISOLIDI – LIQUIDI;
- VIA DI SOMMINISTRAZIONE → ENTERALE – PARENTERALE;
- MODALITA' DI LIBERAZIONE DEL PA → RILASCIO CONVENZIONALE – RILASCIO MODIFICATO.

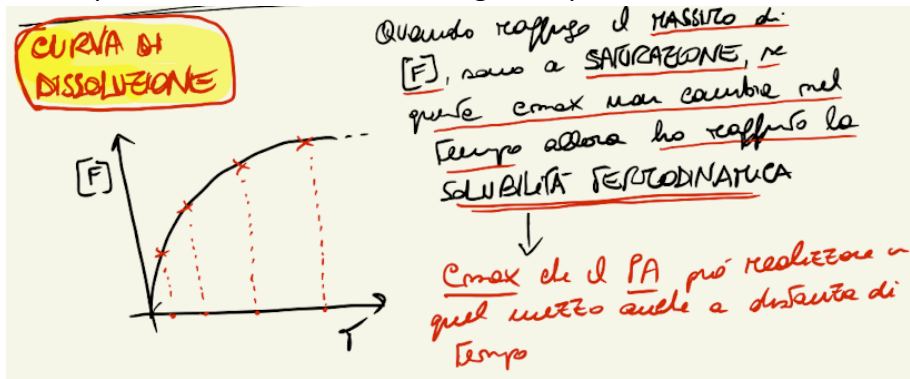
FF CONVENZIONALE → Non c'è un'architettura specifica al fine di modificare la velocità di rilascio del PA. Di conseguenza, il rilascio del PA dipende solo dal PA stesso e dal nostro organismo. Per una compressa ad esempio:



Ricordiamo che la **NW** è in forma differenziale perché contenente grandezze dinamiche; il processo di **DISSOLUZIONE** segue una **CINETICA DI 1° ORDINE** dipendente dal **GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE**.

Determinante è lo **STRATO DI DIFFUSIONE**, quello strato prossimo al granulo, saturo di PA → le molecole di PA passano dal granulo allo strato di diffusione e poi al

fluido biologico circostante, in un processo dinamico. Ponendo una compressa convenzionale in un liquido che simuli il fluido biologico, si può tracciare una **CURVA DI DISSOLUZIONE**:



Si ottiene campionando il mezzo in tempi diversi, dosando il PA.

Se la stessa cosa si fa dopo la somministrazione in un paziente, quindi **effettuando prelievi ematici a distanza di tempo**, si ottiene una **CURVA DI BIODISPONIBILITA'**.

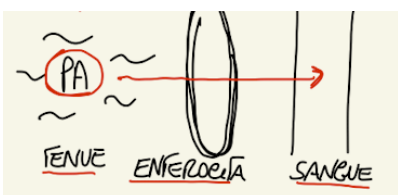
I legge di Fick

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_{GI} - C_p)$$

- D = coeff. di diffusione
- A = superficie di assorbimento
- K = coefficiente di ripartizione (P)
- h = spessore della membrana
- $C_{GI} - C_p$ = gradiente di concentrazione

La **BIODISPONIBILITA'** è l'**AUC** nel grafico C_p/T , è sperimentale perché dev'essere valutata nei pazienti dopo la somministrazione. Quantifica la frazione di PA che viene assorbito, in grado quindi di raggiungere la biofase, in una forma che conservi l'attività biologica.

Per un PA, dopo la **DISSOLUZIONE** nel fluido gastrointestinale, deve avvenire l'**ASSORBIMENTO**, ovvero il **passaggio al TORRENTE EMATICO** che nella maggior parte dei casi è TRANSCELLULARE e regolato dalla **LEGGE DI FICK**.



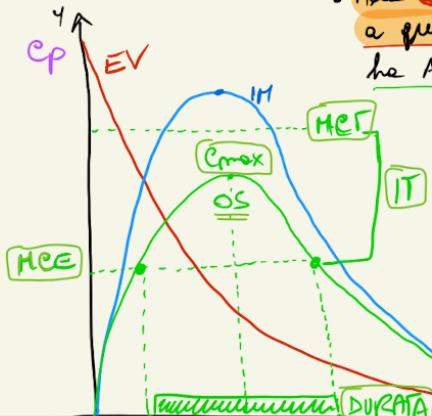
• Una **CURVA DI BIODISPONIBILITÀ** deriva da ADME ed avvicina il modo concentrato.

• Alla **C_{max}** , la **QUANTITÀ ASSORBITA** è uguale a quella **ELIMINATA** (EV annuncio **NON** ha ASSORBIMENTO).

• La curva riassume i processi

LADME

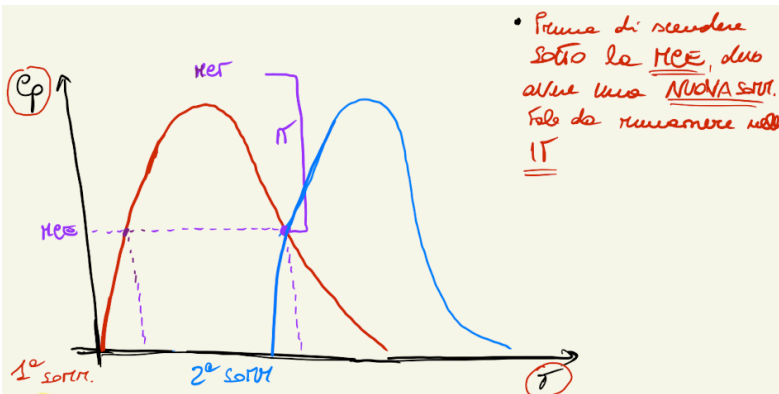
(NON è una GAUSSIANA SIMMETRICA!)



Setto di insorgenza (shaded area)
CURVA SPERIMENTALE durante **PRELIEVI ERATICI** e **DESBAGGIO del PA**
FASE CLINICA 1, in **TEMPI DIVERSI**.

Nel grafico Cp/T, abbiamo quindi sulle X (ascisse) il **T** che rappresenta la **variabile indipendente**, mentre sulle Y (ordinate) la **Cp** che rappresenta la **variabile dipendente**, espressa in ua (unità arbitrarie).

I parametri da tenere a mente sono **TDI** – **Cmax** – **Tmax** – **MCE** – **MCT** – **IT**.



• Prima di risalire sotto la **MCE**, due altre una NUOVA STOR. Foto da riuscire nell' IT

Quando si imposta una terapia con una **FF CONVENZIONALE**, si imposta una **POSOLOGIA**, quindi saranno necessarie somministrazioni a distanza di un certo tempo, per far sì che la Cp resti costantemente nell'**IT**. Se la posologia non è rispettata, si rischia di avere accumulo del farmaco e sfociare oltre la MCT. La posologia è indicata nel foglietto illustrativo.

RILASCIO RIPETUTO → è in pratica come un rilascio convenzionale, ma sono presenti PIU' DOSI NELLA STESSA FF → ad esempio un granulo con architettura a strati → tra i layers contenenti le dosi di PA, sono interposti dei coating di matrice erodibile (polimeri come l'ipromellosa), quindi man mano che il granulo viene eroso dai fluidi biologici, vengono rilasciate le dosi in tempi diversi.

RILASCIO PROLUNGATO →

Quando, ad una **CURVA DI DISSOLUZIONE** ⇒ **CURVA DI BIODISPONIBILITÀ**



Si può ottenere sempre mediante l'uso di matrici erodibili, se produco delle compresse con PA inglobato in polimeri lentamente solubilizzati, faccio in modo che esso sia rilasciato nel tempo in modo quasi costante.