

CORSO DI PREFORMULAZIONE, FISICA-FARMACEUTICA E BIOFARMACEUTICA (140FA) : OBIETTIVI FORMATIVI MODULO BIOFARMACIA

Riferimenti bibliografici:

AP: Aulton's Pharmaceutics (6th ed.) Taylor K.M.G, Authon, M.E., Elsevier 2022

MB: Molecular Biopharmaceutics, Sfeffansen B., Brodin, B., Nielsen, C.U. ed. Pharmaceutical Press, London (2010)

PP: Physicochemical Principles of Pharmacy (6th ed.), Florence, A.T., Atwood, D., Pharmaceutical Press 2016

WIDF: Water Insoluble Drug Formulation, 2nd ed., edited by R., CRS Taylor and Francis, Boca Raton (2008)

Le successive pagine di questa guida allo studio contengono la lista completa di tutti gli obiettivi formativi di apprendimento per il modulo di BIOFARMACEUTICA che il corso 140FA PREFORMULAZIONE, FISICA-FARMACEUTICA E BIOFARMACEUTICA si prefigge di dare ad ogni studente. Questa guida deve essere utilizzata dallo studente per valutare il proprio livello di preparazione in previsione dell'esame. Per superare con successo il corso gli studenti dovranno essere in grado di (i.e., raggiungere tutti i seguenti obiettivi formativi):

Introduzione alla Biofarmacia (AP, cap. 21, pp. 330-336) e assorbimento di base del farmaco e via orale (MB cap. 4.2) , articoli citati

Fornire una definizione corretta di biofarmacia e biodisponibilità;

Distinguere tra biodisponibilità assoluta e relativa;

Fornire una definizione corretta bioequivalenza e biosimilarità;

descrivere il sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) e Perché è utile nella tecnologia farmaceutica;

contestualizzare la regola del "5" di Lipinski nell'ambito dell'assorbimento orale dei farmaci;

elencare e descrivere le proprietà che possono influenzare l'assorbimento del farmaco (ad esempio, ma non solo, lipofilia, dimensioni molecolari, strato d'acqua indisturbato)

descrivere il sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) e Perché è utile nella tecnologia farmaceutica

Solubilità dei farmaci (PP, cap. 4, 153-192)

Descrivere il processo di dissoluzione di forme solide di farmaco secondo il modello dello strato di diffusione (strato d'acqua limite) (equazione di Noyes-Whitney) (AP: cap. 20, 319-321)

Riflettere sull'equazione di Noyes-Whitney e sui parametri (ad esempio, ma non solo, solubilità, coefficiente di diffusione, in particolare l'area superficiale) che influenzano il processo di dissoluzione (**AP: cap. 20, 319-321**)

Definire correttamente la solubilità termodinamica

Descrivere i meccanismi alla base dei processi di idratazione e solvatazione

Riflettere in autonomia sul ruolo del pH sulla solubilità dei farmaci ionici (utilizzando l'equazione di Henderson-Hasselbalch) e delle relative conseguenze fisiologiche.

Elencare e descrivere nello specifico i parametri fisici che influenzano la solubilità dei farmaci (e.g., coefficiente di ripartizione - LogP, temperatura).

Descrivere il processo analitico per determinare la solubilità dei farmaci (ad esempio, il metodo "shake-flask").

- descrivere metodi comuni per misurare la solubilità dei farmaci

SOLUBILIZZAZIONE (WIDF, cap. 8 e appunti di laboratorio)

Elencare e spiegare il meccanismo d'azione dei metodi per aumentare la solubilità (ad esempio, ma non solo, l'uso di ciclodestrine, solventi);

Riflettere sulla differenza tra coefficiente di ripartizione (P) e coefficiente di distribuzione (K_o/w) e spiegare come questi due parametri possano influenzare la solubilità;

Spiegare cosa sono le sostanze anfipatiche ;

Descrivere il processo di formazione delle micelle e spiegare la differenza tra micelle ioniche e micelle non ioniche;

Fornire esempi di tensioattivi ionici e non ionici (ad esempio, ma non solo, sodio lauril solfato, esteri di sorbitano, ecc.);

Spiegare la differenza fra effetto molla «spring» e paracadute «parachute» nel contesto della solubilizzazione di attivi;

MECCANISMI DI TRASPORTO DEI FARMACI (MB cap. 3 e appunti di laboratorio)

Descrivere il concetto di flusso del farmaco tramite la prima legge di Fick e contestualizzare la sua importanza per il trasporto del farmaco;

Contestualizzare il ruolo degli strati di acqua non agitata «unstirred water layer, UWL» nell'ambito dell'assorbimento dei farmaci;

Definire il coefficiente di diffusione utilizzando l'equazione di Stokes-Einstein;

Avere una panoramica e una comprensione dei parametri fisici che influenzano la permeabilità del farmaco (ad esempio, coefficiente di ripartizione e coefficiente di distribuzione);

Ragionare sul concetto di permeabilità apparente nel contesto biofarmaceutico;

METODI PER LA MISURAZIONE DELLA PERMEABILITA' APPARENTE IN VITRO (Articolo Pharmaceutics e MB, Cap.3.3-3.4 e appunti di laboratorio)

Definire cose si intende con il termine correlazione in vitro-in vivo (IVIVC);

Contestualizzare il concetto di barriera di permeazione nel contesto degli studi di permeabilità in vitro;

Discriminare tra vantaggi e svantaggi dei metodi in vitro cellulari, biologici ex-vivo e artificiali per misurare la permeabilità apparente (Papp);

Ragionare sul concetto di flusso di assorbimento o di ingresso («influx») e flusso di escrezione («efflux») nel contesto degli esperimenti con culture cellulari monostrato per misurare la Papp (es. Caco-2);

Descrivere la geometria e la struttura generale dei più comuni sistemi di diffusione per la misura della Papp;

Ragionare sulle differenze funzionali e strutturali dei sistemi di permeazione denominati PAMPA e PermeaPad®;

Ragionare su vantaggi e svantaggi dei sistemi di permeazione denominati PAMPA e PermeaPad®;

Descrivere i sistemi di diffusione/permeazione e giustificare il loro vantaggio rispetto ai classici sistemi di dissoluzione secondo Ph.Eur;

ELEMENTI DI NANOMEDICINA (PP, Cap. 14)

Dare una definizione di nanomedicina e di teragnostica;

Elencare i principali nano-veicoli («nanocarrier») sviluppati in ambito farmaceutico (e.g., liposomi, dendridi, nanocristalli, nanocolloidi e nanoemulsioni) e descriverne la struttura;

Ragionare sul ruolo della dimensione nei nano-veicoli nel contesto dell'uso della nanomedicina nell'uomo;

Definire cosa si intende per effetto EPR («enhanced permeability and retention»);

Elencare e descrivere i metodi caratterizzativi nei nano-sistemi;

Ragionare sul concetto di emivita plasmatica nel contesto dei nano-sistemi e suggerire approcci formulativi per estenderla;

VALUTAZIONE DELLA STABILITA' TEMPORALE DELLE FORMULAZIONI (AP, Cap. 53 e esercitazione di gruppo su Arrhenius plot)

Contestualizzare la stabilità del principio attivo nell'ambito della durata di conservazione «Shelf-life»

Presentare e descrivere alcuni esempi di instabilità chimica;

Presentare e descrivere alcuni esempi di instabilità fisica;

Descrivere matematicamente e confrontare tra loro le cinetiche di degradazione di ordine zero, primo e secondo;

Ragionare sull'utilità del tempo di emivita per la identificazione della data di scadenza;

Contestualizzare l'equazione di Arrhenius nell'ambito degli studi accelerati di stabilità dei farmaci;

Utilizzare il diagramma di Arrhenius per stimare l'emivita di un farmaco, assumendo una cinetica di degradazione di primo/pseudo-primo ordine (Seminario)

INCOMPATIBILITA' FISICO-CHIMICHE DELLE FORMULAZIONI (PP, Cap. 11)

Descrivere come le variazioni di pH possano portare a precipitazioni e variazioni di biodisponibilità;

Ragionare sull'importanza degli effetti di diluizione in vitro e in vivo di una formulazione (e.g., ma non solo, parenterale);

Contestualizzare i fenomeni di chelazione e complessazione sull'effetto biologico dei farmaci e presentare alcuni esempi (ad esempio, ma non solo, tetracicline, ciclodestrine);

Definire il fenomeno dell'adsorbimento e come questo influenza la biodisponibilità;

Presentare esempi concreti di interazioni formulazione - contenitore (ad esempio, ma non solo, legame proteico, adsorbimento al confezionamento);