

## DIPARTIMENTO FARMACIA

### CORSO DI LAUREA CONTROLLO DI QUALITÀ

**DOCENTE** Prof. ANTONIA SACCHI

**INSEGNAMENTO** TECNICA FARMACEUTICA

**Tipologia di insegnamento** caratterizzante

**Crediti formativi (CFU)** 10

**Settore Scientifico disciplinare (SSD)** CHIM/09

**Posizionamento nel calendario didattico** I semestre del 3° anno

**Prerequisiti** Considerando che il Corso si svolge durante l'ultimo dei tre anni di Studi, tutte le conoscenze acquisite nei corsi precedenti costituiranno l'opportuno *background* per una migliore comprensione degli argomenti

**Propedeuticità** nessuna

**Commissione d'esame** Prof.ssa Antonia Sacchi (Presidente); Prof.ssa Sonia Laneri (componente); Dott. Nicola Romano (componente)

**Collaboratori di supporto all'attività didattica:**

#### **OBIETTIVI FORMATIVI**

Il Corso mira a fornire le competenze per un primo e significativo approccio al lavoro di azienda, mediante la conoscenza dei processi produttivi, delle materie prime e delle diverse forme farmaceutiche. Tali conoscenze diventano essenziali per preparare lo studente all'impegno dello stage formativo presso l'Azienda farmaceutica; durante le lezioni infatti gli studenti sono indirizzati all'esercizio di un linguaggio tecnico, necessario per la comprensione di protocolli di lavoro e criteri di validazione, proposti e richiesti dalla Comunità Europea.

#### **PROGRAMMA DEL CORSO**

##### **Figure professionali**

- L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA)
- Farmaci, forme farmaceutiche e specialità
- Prodotti medicinali allestiti in farmacia: Preparati magistrali, Preparati officinali, Preparati ospedalieri.
- Prodotti medicinali allestiti dall'industria farmaceutica: le specialità medicinali, i galenici industriali, i Farmaci Equivalenti o Prodotti generici.

- I Farmaci orfani
- Le forme farmaceutiche: classificazione in base alla forma fisica; vie di somministrazione; modalità di rilascio del principio attivo: 1. rilascio convenzionale; 2. rilascio modificato (prolungata, ritardato, ripetuto). Parenterali a largo volume, parenterali a piccolo volume, forme farmaceutiche a singola dose, forme farmaceutiche a dosi multiple.

### La Farmacopea

- Codici, formulari ed antidotari: Evoluzione storica e ruolo della Farmacopea
- La procedura di certificazione
- Qualità, efficacia, sicurezza
- La Farmacopea Europea
- La Farmacopea Ufficiale Italiana (F.U.): Capitoli Generali, Monografie generali, Monografie, Tabelle.
- Farmacopea degli Stati Uniti (USP, *United States Pharmacopoeia*)
- La Farmacopea Internazionale (IP)
- Le Farmacopee Omeopatiche

### Gli eccipienti

- Classificazione degli eccipienti: ruolo costitutivo (diluenti, assorbenti, adsorbenti); ruolo produttivo (lubrificanti, leganti, glidanti, plasticizzanti, tensioattivi, umettanti, viscosizzanti); ruolo di liberazione (disgreganti, polimeri per il rilascio, bagnanti); ruolo di conservazione (antimicrobici, chelanti, antiossidanti); ruolo di presentazione (aromatizzanti ed edulcoranti, coloranti).
- Purezza e stabilità degli eccipienti.
- L'acqua nelle produzioni farmaceutiche: Acqua altamente depurata *water highly purified*, Acqua depurata *water, purified*, Acqua per preparazioni iniettabili *water for injections*.
- Trattamento industriale dell'acqua: distillazione e osmosi inversa.

### Metrologia

- Unità di misura secondo il S.I.

### Operazioni farmaceutiche

#### Macinazione

- Dimensioni particellari
- Proprietà dei materiali che influenzano la macinazione: durezza, adesività, temperatura di rammollimento, contenuto di umidità o di solventi, plasticità.
- Apparecchiature utilizzate per la macinazione: molino a getto fluido, molino a palle, molino a martelli, molino a lame, molino colloidale, molino a cilindri, mortai (mortaio a pestello, mortai meccanici).
- Forze in gioco durante il processo di macinazione: taglio, compressione, impatto, attrito.

#### Mescolazione

- Definizione di "campione rappresentativo"
- Definizione di "parametro di dispersione" o "deviazione standard"
- Parametri per la caratterizzazione dei dati analitici
- Tipologia delle miscele: neutra, negativa, positiva
- Apparecchiature per miscelazione di liquidi: agitatori meccanici, turboemulsori, mescolatori planetari.
- Apparecchiature per miscelazione di solidi: mescolatore a V, mescolatore a cubo, mescolatore a cilindro, mescolatore tridimensionale Turbula

#### Filtrazione

- Elementi filtranti: caratteristiche dei filtri (capacità efficienza, grado di filtrazione, porosità); classificazione: filtri di profondità, filtri di superficie, filtri a membrana.
- Osmosi inversa

- Ultrafiltrazione
- Dialisi

### **Essiccamento**

- Teoria dell'essiccamento: convezione, conduzione ed irraggiamento
- Contenuto di umidità e perdita dell'essiccamento: sostanze cristalline ed amorfe.
- Essiccatori: a letto statico, a letto fluido, sotto vuoto, a microonde, a spruzzo (*spray dryer*).

### **Liofilizzazione**

- Le diverse fasi del processo
- Schema di impianto
- Ciclo di liofilizzazione

### **Sterilizzazione**

- Livello di Assicurazione di sterilità (LAS).
- Controllo della contaminazione.
- Metodiche di sterilizzazione: Trattamento termico, Sterilizzazione a calore secco (Stufe), Sterilizzazione a calore umido (Tindalizzazione), Sterilizzazione mediante radiazioni ionizzanti (Raggi ultravioletti, Radiazioni beta), Filtrazione sterilizzante.

### **Distillazione**

Metodiche di distillazione.

- Liquidi costituiti da un solo componente. Distillatore a vetro. Distillatore a termocompressione.
- Miscele costituite da liquidi miscibili. Miscele azeotropiche. Distillazione in equicorrente semplice. Distillazione in controcorrente (distillazione frazionata).
- Distillazione a pressione ridotta.
- Distillazione molecolare.
- Distillazione in corrente di vapore.
- Distillazione di essenze naturali.

### **Le Polveri**

- Studio delle proprietà delle particelle e delle polveri fini.
- Proprietà fondamentali delle polveri:

**1.** dimensione ed intervallo dimensionale delle particelle (*particle size distribution*): diametro sferico equivalente, diametro medio statistico, particelle per unità di peso

Metodi per la determinazione della dimensione di una polvere: setacciatura, sedimentazione (pipetta di Andreasen), sedimentazione in ultracentrifuga, diffrattometria laser, aerosizer, microscopio ottico, microscopio elettronico, coulter counter.

**2.** forma ed area superficiale delle singole particelle

Metodi per determinare l'area superficiale specifica di una polvere: metodo dell'adsorbimento, Metodo della permeabilità (*Air permeabilità*).

- Proprietà derivate delle polveri: assestamento, densità, porosità, flusso
- Misura dell'angolo di riposo. Indice di comprimibilità.

- Classificazione tecnologica delle polveri

- Le polveri nella Farmacopea:

polveri per applicazione cutanea. Saggi: Finezza, Uniformità delle unità di dosaggio, Uniformità di contenuto, Uniformità di massa, Sterilità.

Polveri per uso orale. Saggi: Uniformità delle unità di dosaggio, Uniformità di contenuto, Uniformità di massa, Uniformità delle dosi rilasciate da contenitori multidose.

### **I Granulati**

- Il processo di granulazione: miscelazione, granulazione (a secco e ad umido), essiccamento.
- Farmacopea.

Saggi: Uniformità delle unità di dosaggio, Uniformità di contenuto, Uniformità di massa, Uniformità di massa delle dosi rilasciate da contenitori multi dose.

Granulati effervescenti. Saggi: Disaggregazione  
Granulati rivestiti. Saggi: Dissoluzione  
Granulati gastroresistenti. Saggi: Dissoluzione  
Granulati a rilascio modificato. Saggi: Dissoluzione.

#### **Pellets**

- Forze di legame coinvolte nella formazione degli aggregati
- Meccanismi di formazione
- Tecniche di preparazione
- Caratterizzazione e controlli
- Farmacopea. Saggi

#### **Suppositori e ovuli**

- Gli eccipienti e calcolo della quantità di eccipiente per supposta
- Preparazione
- Farmacopea. Saggi: uniformità di massa. Uniformità di contenuto. Disaggregazione. Dissoluzione. Determinazione del tempo di rammollimento (supposte lipofile). Resistenza alla rottura.
- Gli ovuli
- 

#### **Le Compresse**

- Classificazione tecnologica: compresse non rivestite, rivestite, effervescenti, solubili, dispersibili, orodispersibili, a rilascio modificato, gastroresistenti.
- Preparazione delle compresse: granulazione, comprimetrici alternative, comprimetrici rotative, compresse multistrato, depolverizzazione.
- Gli eccipienti delle compresse: diluenti, leganti, lubrificanti, glidanti, antiaderenti, disgreganti, coloranti, aromatizzanti.
- Proprietà di flusso scorrevoli, coesione, durezza, bagnabilità, efficienza di disintegrazione.
- Difetti delle compresse.
- Rivestimento delle compresse: confettatura, copertura con film, difetti della copertura.
- Farmacopea.  
Controlli sulle compresse: tempo di disaggregazione, friabilità, velocità di dissoluzione, resistenza alla rottura.  
Saggi: Uniformità delle unità di dosaggio: la variazione di massa, l'uniformità di contenuto. Qualità microbiologica della compresse.

#### **Le capsule**

Classificazione.

- Capsule rigide: produzione, riempimento, eliminazione del pulviscolo e pulitura delle capsule. Saggi della Farmacopea: Uniformità delle unità di dosaggio (uniformità di contenuto e variazione di massa); Dissoluzione; Disaggregazione.
- Capsule molli: Produzione: processo Scherer. Saggi della Farmacopea: Disaggregazione.
- Capsule a rilascio modificato: a rilascio prolungato, a rilascio ritardato.
- Capsule gastroresistenti. Saggi della Farmacopea: Disaggregazione. Dissoluzione
- Cialdini.

#### **Le Forme Farmaceutiche rivestite**

Confettatura, copertura con film (rivestimento convenzionale e funzionale), eccipienti, apparecchiature.

Microincapsulazione.

#### **Preparazioni farmaceutiche liquide.**

#### **Dissoluzione e solubilizzazione.**

- Unità di misura della concentrazione.

- Soluzioni e solubilità. Natura delle soluzioni. Proprietà delle soluzioni: proprietà colligative (Abbassamento della tensione di vapore, innalzamento del punto di ebollizione, abbassamento del punto di congelamento, pressione osmotica). Solvatazione.
- Le soluzioni come forme farmaceutiche: vantaggi e svantaggi delle soluzioni.

#### **Preparazioni liquide per uso orale: gli Sciroppi.**

Classificazione degli sciroppi: sciroppo semplice, sciroppi aromatizzati, sciroppi medicati, sciroppi speciali, sciroppi senza zucchero o pseudo sciroppi, sciroppi secchi o estemporanei, sospensioni ed emulsioni sciroppose.

Preparazione industriale degli sciroppi.

Farmacopea. Saggi: Uniformità delle unità di dosaggio, Uniformità di contenuto, Uniformità di massa.

Altre preparazioni liquide per uso orale. Saggi: Dose e uniformità di dose di gocce orali.

#### **Forma farmaceutiche oftalmiche**

Definizioni e categorie

I colliri: soluzioni e sospensioni. pH, isotonia, agenti conservanti, agenti viscosizzanti, confezionamento, saggi F.U.

Bagni oculari

Polveri per colliri e bagni oculari

Preparazioni oftalmiche semisolide

Inseriti oftalmici

#### **Forme farmaceutiche auricolari**

#### **Forme farmaceutiche nasali**

#### **Preparati ottenuti da droghe vegetali: le Soluzioni estrattive**

- Tecniche estrattive a freddo: macerazione, percolazione, spremitura.
- Tecniche estrattive a caldo: digestione, infusione, decozione, distillazione.
- Scelta e preparazione della droga.
- Preparati estrattivi da droga secca.

Estratti fluidi. Saggi: densità relativa; contenuto di etanolo; metanolo e 2- propanolo, residuo secco. Estratti molli. Saggi: residuo secco, solventi. Estratti secchi. Saggi: Acqua, Perdita all'essiccamento, solventi.

Tinture. Saggi: densità relativa, contenuto di etanolo, metanolo e 2- propanolo, residuo secco.

Decotti. Infusi. Tisane.

- Preparati estrattivi da droga fresca.

Tinture madri TM (alcolaturi).

Macerati glicerici (gemmoderivati),

Tinture madri per preparazioni omeopatiche. Saggi: Densità relativa, contenuto di etanolo, metanolo e 2- propanolo, residuo secco e pesticidi.

Idrolati (acque distillate aromatiche). Alcolati. Enoliti. Oleoliti. Oleoresine.

Succhi vegetali.

Oli essenziali. Saggi generali: Densità relativa; Indice di rifrazione; Potere rotatorio; Oli grassi ed essenze resinificate. Saggi supplementari: Punto di solidificazione; Indice di acidità; Indice di perossidi; Esteri estranei; Residuo all'evaporazione; Acqua; Solubilità in acqua.

Sospensione integrale di pianta fresca (SIPF).

Soluzioni alcoliche e calcolo del grado alcolico.

#### **I Sistemi dispersi**

- Miscele omogenee ed eterogenee.
- Classificazioni dei sistemi dispersi.
- Sistemi colloidali: liofili (idrofili), liofobi (idrofobi), colloidi di associazione.

- Caratteristiche dei sistemi colloidali: moto browniano, effetto Tyndall, adsorbimento, teoria del doppio strato, potenziale Z, dialisi.
- Applicazioni farmaceutiche dei colloidali.

#### **Dispersioni grossolane: le Sospensioni.**

- Flottazione. Proprietà bagnanti. Legge di Stokes. Controlli sulle sospensioni.

#### **Le Emulsioni.**

- Teoria di formazione. Efficacia pratica dei tensidi. Misura della tensione superficiale.
- Dimensioni delle particelle. Influenza della viscosità.
- Tipi di emulsioni: A/O, O/A, emulsioni multiple, microemulsioni, emulsioni libere.
- Riconoscimento del tipo di emulsione.
- Stabilità e instabilità delle emulsioni.
- Sistema di Griffin. Scelta dell'emulsionante in base all'HLB.
- Controllo della stabilità. Test di invecchiamento accelerato.
- Preparazione delle emulsioni.
- Preparazione su scala industriale.
- Farmacopea. Preparazioni semisolide per applicazione cutanea: Unguenti, Creme, Geli, Paste, Cataplasmi.
- Altre forme di dosaggio semisolide: Impiastri medicati. Schiume medicate. Cerotti medicati.
- Controlli sulle emulsioni.

#### **Principi di Reologia**

- Modulo elastico e coefficiente di viscosità.
- Principali fattori che influenzano la viscosità.
- Fluidi newtoniani e non-newtoniani. Flusso pseudoplastico, plastico e dilatante. Materiali *time-dependents*.
- Misura della viscosità. Viscosimetri, reometro, penetrometro.

#### **Preparazioni iniettabili sterile**

- Categorie e vie di somministrazione.
- Componenti dei preparati sterili:
  - i solventi,
  - i principi attivi,
  - le sostanze ausiliarie: solubilizzanti, anestetici locali, stabilizzanti chimici, stabilizzanti microbiologici, agenti antimicrobici.
- Saggio per l'efficacia della conservazione antimicrobica (Challenge test).
- Pirogeni. Contaminazione particellare
- Produzione degli iniettabili.
  - I locali, le apparecchiature, i filtri, i contenitori primari e relativi accessori.
- Farmacopea.
  - Preparazioni iniettabili. Saggi: Uniformità di contenuto, Endotossine batteriche- pirogeni.
  - Infusioni. Saggi: Endotossine batteriche- pirogeni.
  - Concentrati per preparazioni iniettabili o infusioni. Saggi: Endotossine batteriche-pirogeni.
  - Polveri per preparazioni iniettabili o infusioni. Saggi: Uniformità di contenuto, Uniformità di massa, Endotossine batteriche-pirogeni.

#### **TESTI E MATERIALE DIDATTICO CONSIGLIATO**

- Principi di Tecnologia Farmaceutica di Paolo Colombo e Al. Casa Editrice Ambrosiana
- *Power point* delle lezioni

#### **Strumenti a supporto della didattica**

Gli studenti iscritti al Corso possono accedere ai file in pdf delle lezioni, che sono inseriti sul sito.

Durante le esercitazioni ciascuno studente riceve una scheda di istruzioni per agevolare le operazioni

Gli studenti in ERASMUS possono scegliere di sostenere l'esame finale scritto in lingua Inglese.

In biblioteca è disponibile per la consultazione la Farmacopea Italiana ultima edizione, nonché l'ultima edizione della Farmacopea Europea in lingua Inglese

### **METODI DIDATTICI/ORGANIZZAZIONE DELL'INSEGNAMENTO**

Lezioni frontali ed esercitazioni di laboratorio

### **MODALITÀ DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO**

La valutazione finale dello studente viene effettuata dalla commissione in forma di esame orale.

Il voto finale d'esame è espresso in trentesimi da 18/30 a 30/30 e lode e tiene conto dell'impegno eventuale nel seguire con costanza le lezioni, dell'assiduità di partecipazione alle esercitazioni di laboratorio, dell'uso di un linguaggio appropriato.

La presenza alle lezioni ed alle esercitazioni è obbligatoria, tuttavia la mancanza di assiduità non pregiudica l'ammissione all'esame.

L'attribuzione del voto avviene secondo i criteri riportati in Tabella:

<b>Voto</b>	<b>Descrittori</b>
< 18 insufficiente	Conoscenze frammentarie e superficiali dei contenuti, errori nell'applicare i concetti, esposizione carente
18 - 20	Conoscenze dei contenuti sufficienti ma generali, esposizione semplice, incertezze nell'applicazione di concetti teorici
21 - 23	Conoscenze dei contenuti appropriate ma non approfondite, capacità di applicare i concetti teorici, capacità di presentare i contenuti in modo semplice
24 - 25	Conoscenze dei contenuti appropriate ed ampie, discreta capacità di applicazione delle conoscenze, capacità di presentare i contenuti in modo articolato.
26 - 27	Conoscenze dei contenuti precise e complete, buona capacità di applicare le conoscenze, capacità di analisi, esposizione chiara e corretta
28 - 29	Conoscenze dei contenuti ampie, complete ed approfondite, buona applicazione dei contenuti, buona capacità di analisi e di sintesi, esposizione sicura e corretta,
30 30 e lode	Conoscenze dei contenuti molto ampie, complete ed approfondite, capacità ben consolidata di applicare i contenuti, ottima capacità di analisi, di sintesi e di collegamenti interdisciplinari, padronanza di esposizione