

Indice generale

Prefazione	XI	2.3.1 Solubilità dei farmaci	33
Introduzione	XII	2.3.2 Capacità di superare una membrana lipidica	33
Autrici e autori	XIII	2.3.3 Regola di Lipinsky	33
		2.3.4 Correlazioni <i>in vitro/in vivo</i>	33
CAPITOLO 1		2.4 La via orale	34
Formulazione farmaceutica e moderno sviluppo dei medicinali	1	2.4.1 Fattori fisiologici che influenzano l'assorbimento gastrointestinale	35
1.1 Che cos'è un farmaco	1	2.4.2 Influenza della forma farmaceutica	41
1.2 Definizioni	3	2.5 Metodi per valutare l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci	44
1.3 Farmacopea	5	Box 2.6 • Metodi per la valutazione della permeabilità	45
1.3.1 Farmacopea europea	5	CAPITOLO 3	
1.3.2 Farmacopea ufficiale (FU) della Repubblica Italiana	6	Biofarmaceutica e rilascio di farmaci	50
1.3.3 Farmacopea degli Stati Uniti (USP)	8	3.1 Principi generali della diffusione	50
1.4 Agenzie regolatorie	8	3.2 Solubilità e dissoluzione	51
1.4.1 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	8	3.2.1 La soluzione	51
1.4.2 European Medicines Agency (EMA)	9	3.2.2 Solubilità	51
1.4.3 US Food and Drug Administration (FDA)	9	3.2.3 Dissoluzione	54
1.5 Socioeconomia	9	3.2.4 Velocità di dissoluzione	54
1.5.1 Farmacoutilizzazione	9	3.2.5 Parametri che influenzano la velocità di dissoluzione di un solido	57
1.5.2 Farmacoeconomia	10	Box 3.1 • Altre elaborazioni delle equazioni di dissoluzione	57
1.5.3 <i>Social pharmacy e pharmaceutical care</i>	10	3.3 Rilascio dei farmaci per diffusione attraverso una matrice	60
CAPITOLO 2		3.3.1 Diffusibilità in matrici polimeriche	60
Biofarmaceutica e farmacocinetica	11	3.3.2 Diffusione in una matrice polimerica in stato stazionario	61
2.1 La farmacocinetica e il sistema LADME	11	3.3.3 Diffusione libera o in stato non stazionario	63
2.1.1 Lo studio farmacocinetico	13	Box 3.2 • Correlazione tra la prima e la seconda legge di Fick	64
2.1.2 Parametri farmacocinetici	13	3.3.4 Diffusione in stato pseudo-stazionario	65
2.1.3 Analisi non compartimentali	14	Box 3.3 • Elaborazione dell'equazione di Higuchi	66
2.1.4 Analisi compartimentali	15	Box 3.4 • Elaborazione della porosità e tortuosità	67
Box 2.1 • Calcolo di AUC con il metodo dei trapezi	15	3.3.5 Sistemi di rilascio a matrice polimerica rigonfiabile	67
Box 2.2 • Calcolo del tempo di emivita plasmatica $t_{1/2}$ e dell'area sotto la curva (AUC)	16	3.4 Sistemi di rilascio dei farmaci controllati dalla pressione osmotica	68
Box 2.3 • Calcolo di A, B, α e β dell'equazione 2.9	18	3.4.1 Pompa osmotica elementare	68
Box 2.4 • Calcolo dei valori dell'equazione 2.20	19	Box 3.5 • Rilascio da pompe osmotiche	69
2.1.5 Assorbimento	21	3.4.2 Pompa osmotica <i>push-pull</i>	70
Box 2.5 • Ripartizione secondo pH per un farmaco elettrolita debole tra il fluido gastrico e il sangue	24	3.4.3 Pompa osmotica per uso sperimentale	70
2.2 Biodisponibilità e bioequivalenza	25		
2.2.1 Biodisponibilità	25		
2.2.2 Bioequivalenza	28		
2.3 Il sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS)	32		

CAPITOLO 4**Proprietà meccaniche dei materiali**

4.1 Comportamento alla sollecitazione statica	71
4.1.1 Sforzo e deformazione (<i>stress-strain</i>)	71
4.1.2 Durezza	74
4.1.3 Comportamento alla sollecitazione dinamica	74
4.2 Reologia dei fluidi	75
4.2.1 La legge di Newton sul flusso	76
4.2.2 Sistemi newtoniani	76
4.2.3 Fluidi non-newtoniani	78
4.2.4 Viscoelasticità	85
4.2.5 Numero di Deborah	85
4.2.6 Fluidi biologici	86
4.2.7 Modelli reologici	87
4.3 Reometria	88
4.3.1 Sistemi di misura	88
4.3.2 Viscosimetro capillare	88
4.3.3 Viscosimetro a sfera cadente	89
4.3.4 Il reometro	90
4.3.5 Viscosimetria rotazionale	91
4.3.6 Reometria in regime oscillatorio	92
4.3.7 Reologia nella progettazione e allestimento di forme farmaceutiche	93

CAPITOLO 5**Proprietà fisico-tecnologiche dei solidi**

5.1 Proprietà dello stato solido	95
5.1.1 Lo stato solido	95
5.1.2 Effetto dello stato solido nello sviluppo dei medicinali	100
5.1.3 Analisi termica dello stato solido	100
5.1.4 Analisi spettrometriche dello stato solido	104
5.2 Polveri farmaceutiche	104
5.2.1 Forma delle polveri	105
5.2.2 Dimensione	105
Box 5.1 • Esempio di determinazione del diametro medio pesato sulla base di numero, volume e peso delle particelle	108
5.2.3 Metodi per la determinazione della dimensione di una polvere	109
Box 5.2 • Esempio di determinazione del diametro medio di una popolazione di particelle ottenuta mediante il metodo dei setacci	113
5.3 Proprietà derivate	115
5.3.1 Area superficiale specifica	115
5.3.2 Porosità	116
5.3.3 Densità dei solidi	118
5.3.4 Proprietà di scorrimento di una polvere	120

CAPITOLO 6**Fisica farmaceutica dei sistemi dispersi**

6.1 Termodinamica dei sistemi dispersi	122
6.1.1 Tensione superficiale e interfacciale	124
6.1.2 Proprietà elettriche delle interfacce	128
6.1.3 Energia totale di interazione e teoria di Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO)	130
6.1.4 Fenomeni elettrocinetici	131
6.1.5 Agenti di superficie	132
6.1.6 Proprietà cinetiche dei sistemi dispersi	133
6.2 Proprietà ottiche dei sistemi dispersi	135
6.3 Dispersioni colloidali	135
6.3.1 Colloidi liofili	136
6.3.2 Colloidi liofobi	136
6.3.3 Colloidi di associazione	137
6.4 Emulsioni	139
6.4.1 Emulsionanti	139
Box 6.1 • Allestimento di un'emulsione O/A	142
Box 6.2 • Diagramma di fase ternario	143
6.4.2 Tecniche di preparazione di emulsioni	143
6.4.3 Stabilità delle emulsioni	144
6.4.4 Metodi di determinazione del tipo di emulsione	146
6.4.5 Applicazioni farmaceutiche delle emulsioni	146
Box 6.3 • Emulsioni per applicazioni alimentari	147
6.4.6 Emulsioni speciali	148
6.5 Sospensioni	150
6.5.1 Stabilità fisica delle sospensioni	150
6.5.2 Preparazione delle sospensioni	152
6.5.3 Applicazioni farmaceutiche delle sospensioni	153
6.6 Metodi analitici di controllo qualità	153

CAPITOLO 7**Sviluppo farmaceutico**

7.1 Schema del processo di sviluppo	155
7.2 International Conference Harmonisation (ICH)	156
7.2.1 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	156
7.3 Quality by Design (QbD)	157
7.3.1 Elementi essenziali del QbD	160
7.3.2 Progettazione e comprensione del processo	161
7.3.3 Strategia di controllo	163
7.3.4 Capacità di processo e miglioramento continuo	164
7.4 Strumenti del QbD farmaceutico	164
7.4.1 Conoscenze pregresse	164

7.4.2 Valutazione del rischio	165	8.10.1 Aromatizzanti	204
7.4.3 <i>Process Analytical Technology</i> (PAT)	166	8.10.2 Coloranti	205
7.4.4 Sviluppo farmaceutico tramite <i>Design of Experiments</i> (DoE)	167	8.10.3 Edulcoranti	205
7.4.5 <i>Quality Risk Management</i> (QRM)	169	8.11 Antimicrobici	206
7.4.6 <i>Scale-up & technology transfer</i>	171	8.11.1 Parabeni	206
CAPITOLO 8		8.11.2 Alcol benzilico	207
Eccipienti: aspetti generali	173	8.11.3 Acido benzoico	207
8.1 Gli eccipienti e la moderna farmacopea	173	8.11.4 Sorbato di potassio	207
8.2 Aspetti generali degli eccipienti	173	8.11.5 Timerosale	207
8.2.1 Requisiti di un eccipiente	173	8.11.6 Chelanti	207
8.2.2 Sicurezza e aspetti regolatori degli eccipienti	175	8.12 Antiossidanti	207
8.2.3 Classificazione degli eccipienti	178	CAPITOLO 9	
8.3 Acqua e liquidi idrofili	178	Operazioni unitarie generali nella produzione di medicinali	209
8.3.1 Acqua per uso farmaceutico	178	9.1 Macinazione	209
8.3.2 Liquidi idrofili	181	9.1.1 Meccanismi nel processo di macinazione	210
8.4 Eccipienti lipofili	181	9.1.2 Proprietà dei materiali che influenzano la macinazione	211
8.4.1 Eccipienti liquidi	181	9.1.3 Energia coinvolta nel processo di macinazione	211
8.4.2 Eccipienti solidi o semisolidi	181	9.1.4 Meccanismi della macinazione	212
8.5 Eccipienti inorganici	182	9.1.5 Apparecchiature per la macinazione	212
8.5.1 Riempitivi	182	9.2 Miscelazione	216
8.5.2 Lubrificanti	183	9.2.1 Miscelazione di polveri	216
8.5.3 Strutturanti	183	9.2.2 Forze e meccanismi di miscelazione di polveri	217
8.5.4 Opacizzanti	183	9.2.3 Indice di miscelazione	217
8.6 Zuccheri e polioli	183	Box 9.1 • Campione significativo	218
8.6.1 Zuccheri	183	9.2.4 Influenza delle proprietà delle polveri	218
8.6.2 Polioli	184	9.2.5 Demiscelazione o segregazione	219
8.7 Polimeri	185	9.2.6 Apparecchiature per la miscelazione delle polveri	219
8.7.1 Caratteristiche generali	185	9.2.7 Determinazione del tempo di miscelazione	220
8.7.2 Polisaccaridi	188	9.2.8 Miscelazione di piccole quantità di polveri in farmacia	221
8.7.3 Polietilene	192	9.2.9 Miscelazione di liquidi e di semisolidi	221
8.7.4 Polimeri vinilici	193	9.3 Filtrazione	222
8.7.5 Polimeri acrilici	195	9.3.1 Teoria della filtrazione	223
8.7.6 Poliuretani	196	9.3.2 Elementi filtranti	224
8.7.7 Poliesteri, poliortoesteri e poliuretani	197	9.3.3 Processi di filtrazione	226
8.7.8 Siliconi	197	9.4 Essiccamento	229
8.7.9 Poliammidi	199	9.4.1 Contenuto di umidità nei solidi	230
8.8 Tensioattivi	201	9.4.2 Teoria dell'essiccamento	231
8.8.1 Tensioattivi anionici	201	9.4.3 Essiccamento di solidi umidi	233
8.8.2 Tensioattivi cationici	202	9.4.4 Essiccamento di soluzioni e sospensioni	237
8.8.3 Tensioattivi anfoteri	202	9.5 Liofilizzazione	239
8.8.4 Tensioattivi neutri	203	Box 9.2 • Breve storia della tecnologia di liofilizzazione	239
8.9 Propellenti	204	9.5.1 Fase preparatoria	240
8.9.1 Gas compressi	204	9.5.2 Congelamento	242
8.9.2 Gas liquefatti	204		
8.10 Eccipienti organolettici	204		

9.5.3 Essiccamento primario	243	10.4.3 Confettatura	296
9.5.4 Essiccamento secondario	244	10.4.4 Apparecchiature per il rivestimento	298
9.5.5 Applicazioni farmaceutiche	244	10.4.5 Principali variabili del processo di filmatura	301
Box 9.3 • Focus sui comuni impianti di liofilizzazione presenti nell'industria farmaceutica	245	10.4.6 Problematiche nel processo di filmatura	302
9.6 Sterilità e sterilizzazione	246	CAPITOLO 11	
9.6.1 Processo di sterilizzazione	247	Tecnologie avanzate di produzione dei medicinali	304
9.6.2 Resistenza dei microrganismi	249	11.1 Stampa 3D	304
9.6.3 Tempo di riduzione decimale o <i>D-value</i>	249	11.1.1 Classificazione delle tecniche di stampa 3D	305
9.6.4 Coefficiente di temperatura o <i>z-value</i>	250	11.1.2 Cenni di stampa 3D	305
9.6.5 Tempo equivalente o fattore F	251	11.1.3 Stampa 3D in campo farmaceutico	307
9.6.6 Stabilità alla sterilizzazione	251	11.1.4 Tecniche di stampa 3D in campo farmaceutico	307
9.6.7 Indicatori di sterilità	252	11.1.5 Forme farmaceutiche di dosaggio	310
9.6.8 Sterilizzazione con metodi termici (calore)	253	11.2 Elettrofilatura	311
Box 9.4 • Gestione e controllo dei processi di sterilizzazione	258	11.2.1 Principi chimico-fisici dell'elettrofilatura	311
9.6.9 Depirogenazione	258	11.2.2 <i>Electrospinning set-up</i>	314
9.6.10 Sterilizzazione mediante radiazioni	259	11.2.3 <i>Electrospinning</i> per il <i>drug delivery</i>	315
9.6.11 Sterilizzazione con metodi chimici	260	11.2.4 Prodotti commerciali	317
9.6.12 Sterilizzazione con metodi meccanici: filtrazione sterilizzante	261	11.3 Elettrospray	317
9.6.13 Confronto tra sterilizzazione terminale e processo asettico	261	11.3.1 Processo elettrospray	318
		11.3.2 Elettrospray per la produzione di <i>drug delivery systems</i>	320
CAPITOLO 10		11.4 Microfluidica	320
Operazioni di produzione di forme farmaceutiche solide	264	11.4.1 Processo microfluidico	320
10.1 Granulazione	264	CAPITOLO 12	
10.1.1 Eccipienti per la granulazione	264	Forme farmaceutiche per via buccale e orale	323
10.1.2 Fisica della granulazione	265	12.1 Forme farmaceutiche solide	323
10.1.3 Granulazione a secco	266	12.1.1 Eccipienti per le forme farmaceutiche solide	323
10.1.4 Granulazione a umido	267	Box 12.1 • Esempio di una formulazione officinale riportata nella FU XII	326
10.1.5 Granulazione per fusione	271	12.1.2 Polveri	326
Box 10.1 • Confronto tra granulati ottenuti con diverse tecnologie	272	12.1.3 Granulati	327
10.1.6 Caratterizzazione e controlli	273	Box 12.2 • Granulato effervescente medicato: calcolo della quantità degli eccipienti in una miscela effervescente	328
10.2 Produzione di <i>pellets</i>	273	Box 12.3 • Esempi di granulati tra le preparazioni officinali nelle monografie delle preparazioni specifiche della FU XII	328
10.2.1 Eccipienti di pellettizzazione	273	12.1.4 <i>Pellet</i>	329
10.2.2 Fisica di formazione/ingrossamento	273	12.1.5 Compresse	329
10.2.3 Tecniche di pellettizzazione	274	Box 12.4 • Esempi formulativi di compresse farmaceutiche e funzione degli eccipienti utilizzati	333
10.3 Produzione di compresse	277	12.1.6 Confetti	334
10.3.1 Modalità di produzione di compresse	277	12.1.7 Pompe osmotiche	334
10.3.2 Impianti di produzione di compresse	278	12.1.8 Sistemi flottanti	335
10.3.3 Fisica della compressione	281	12.1.9 Sistemi cronotropici	336
10.3.4 Difetti delle compresse	286		
10.3.5 Saggi di controllo	287		
10.4 Rivestimento delle forme farmaceutiche solide	292		
10.4.1 Eccipienti di rivestimento	292		
10.4.2 Rivestimento filmogeno (<i>film coating</i>)	294		

12.1.10 Capsule	339	13.4.4 Saggi	371
Box 12.5 • Riempimento di capsule rigide con opercolatrice manuale	343	13.5 Formulazioni transdermiche	372
12.1.11 Forme farmaceutiche orodispersibili	346	13.5.1 Cerotti transdermici	372
12.1.12 Pastiglie	347	13.5.2 Microaghi	374
12.1.13 Gomme da masticare medicate	348	CAPITOLO 14	
12.1.14 Controllo di qualità	348	Forme farmaceutiche per via nasale e polmonare	376
12.2 Forme liquide per uso orale	348	14.1 Anatomia e fisiologia delle vie aeree	376
Box 12.6 • Veicolazione orale di farmaci in pazienti appartenenti a particolari categorie	349	14.1.1 Cavità nasale	376
12.2.1 Gocce per uso orale	350	14.1.2 Polmoni	378
12.2.2 Sciroppi	350	14.2 Aspetti biofarmaceutici della somministrazione nasale e polmonare	379
CAPITOLO 13		14.3 Somministrazione nasale di farmaci	379
Forme farmaceutiche dermiche e transdermiche	353	14.3.1 Somministrazione locale	380
13.1 Struttura della cute e delle mucose	353	14.3.2 Somministrazione sistemica	380
13.1.1 Cute	353	14.3.3 Somministrazione diretta al sistema nervoso centrale	380
13.1.2 Mucose	356	14.3.4 Vaccinazione nasale	381
13.2 Assorbimento percutaneo dei farmaci	356	14.3.5 Preparazioni nasali: classificazione	383
13.2.1 Cinetiche di permeazione dei farmaci attraverso la cute	357	14.3.6 Saggi su prodotti nasali richiesti dalla farmacopea e dalle linee guida EMA	386
13.2.2 Fattori che influenzano l'assorbimento percutaneo di farmaci	358	14.4 Somministrazione polmonare di farmaci	387
13.2.3 Studio dell'assorbimento dei farmaci	359	14.4.1 Trattamento di patologie locali	387
13.3 Metodi per incrementare la permeazione cutanea dei principi attivi	359	14.4.2 Trattamento sistemico e potenziali applicazioni future	388
13.3.1 Metodi chimici	359	14.4.3 Deposizione polmonare dei farmaci	389
13.3.2 Metodi fisici	361	14.4.4 Prodotti polmonari: classificazione	389
13.4 Formulazioni dermiche	362	14.4.5 Preparazioni destinate a essere vaporizzate	390
13.4.1 Preparazioni solide	362	14.4.6 Saggi su prodotti polmonari richiesti dalla farmacopea e dalle linee guida EMA	396
Box 13.1 • Esempi di formulazioni di polveri per applicazione cutanea	363	CAPITOLO 15	
13.4.2 Preparazioni liquide	363	Forme farmaceutiche per via rettale, vaginale e uretrale	399
Box 13.2 • Esempi di formulazioni di bastoncini	364	15.1 Formulazioni rettali	399
Box 13.3 • Esempi di formulazioni di soluzioni	364	15.1.1 Aspetti anatomici e fisiologici della via rettale	399
Box 13.4 • Esempio di formulazione di una sospensione	364	15.2 Formulazioni ed eccipienti per via rettale	400
Box 13.5 • Esempio di formulazione di una emulsione	364	15.2.1 Classificazione e caratteristiche delle formulazioni rettali	400
13.4.3 Preparazioni semisolide per applicazione cutanea	365	15.2.2 Eccipienti per formulazioni rettali	401
Box 13.6 • Esempi di formulazioni di unguenti idrofobi	367	15.2.3 Preparazione delle formulazioni rettali	403
Box 13.7 • Esempi di formulazioni di unguenti che emulsionano l'acqua	367	15.2.4 Assorbimento e trasporto dei farmaci attraverso la mucosa rettale	405
Box 13.8 • Esempi di formulazioni di unguenti idrofili	367	Box 15.1 • Esempio con fattore di sostituzione	405
Box 13.9 • Esempi di formulazioni di creme idrofobe	368	Box 15.2 • Esempi di preparazioni in supposte	406
Box 13.10 • Esempi di formulazioni di creme idrofile	369	15.3 Formulazioni vaginali	408
Box 13.11 • Esempi di formulazioni di creme anfifile	370	15.3.1 Anatomia e fisiologia della vagina	408
Box 13.12 • Esempio di formulazione di gel idrofobo	370	15.3.2 Vagina come via di somministrazione	409
Box 13.13 • Esempi di formulazioni di gel idroalcolico	371		
Box 13.14 • Esempi di formulazioni di paste	371		

15.3.3 Assorbimento e trasporto dei farmaci	410	17.3.1 Solventi e co-solventi	440
15.3.4 Classificazione delle formulazioni vaginali, caratteristiche e preparazione	410	17.3.2 pH e tamponi	442
15.4 Controlli su preparazioni rettali e vaginali	413	17.3.3 Agenti isotonicizzanti	442
Box 15.3 • Esempi di preparazioni vaginali	414	17.3.4 Tensioattivi e polimeri	442
Box 15.4 • Funzionamento dell'apparecchio per il test di disaggregazione (Ph. Eur.)	414	17.3.5 Antimicrobici, antiossidanti e agenti chelanti	443
15.5 Formulazioni uretrali	414	17.3.6 Crioprotettori e lioprotettori	443
15.5.1 Anatomia e fisiologia dell'uretra	414	17.4 Contenitori	443
15.5.2 Uretra come via di somministrazione	415	17.4.1 Fiale	444
15.5.3 Classificazione delle formulazioni uretrali	415	17.4.2 Flaconi per iniettabili	444
		17.4.3 Sacche e flaconi per infusione	444
		17.4.4 Tubofiale	444
		17.4.5 Siringhe	445
		17.4.6 Integrità della chiusura dei contenitori	446
CAPITOLO 16		17.5 Requisiti e controlli delle preparazioni parenterali	446
Forme farmaceutiche per via oculare e auricolare	416	17.5.1 Sterilità	446
16.1 La via oculare	416	17.5.2 Pirogeni ed endotossine	448
16.1.1 Cenni anatomici e fisiologici dell'occhio	416	17.5.3 Contaminazione particellare	448
Box 16.1 • Elenco delle più comuni patologie oculari	417	17.6 Produzione di iniettabili	449
16.1.2 Assorbimento ed eliminazione dei farmaci oftalmici: la biodisponibilità oculare	419	17.6.1 Procedimento di preparazione	449
16.1.3 Patologie oculari comuni e interventi terapeutici	421	17.6.2 Locali di produzione	450
16.1.4 Somministrazione oculare topica	421	17.6.3 Apparecchiature	450
Box 16.2 • Esempi di formulazioni officinali	423	17.6.4 Materiali usa e getta	451
Box 16.3 • Esempio di calcolo per l'isotonia	424	17.6.5 Personale	451
Box 16.4 • Esempio di formulazione galenica di una pomata oftalmica	427	CAPITOLO 18	
16.1.5 Somministrazione al segmento posteriore dell'occhio	429	Sistemi microparticellari e nanoparticellari	452
16.2 La via auricolare (preparazioni otologiche)	430	18.1 Sistemi microparticellari	452
16.2.1 Aspetti anatomici e fisiologici dell'orecchio	430	18.1.1 Caratteristiche generali di sistemi microparticellari	452
16.2.2 Patologie dell'orecchio esterno e medio	431	18.1.2 Modalità di preparazione	458
16.2.3 Forme farmaceutiche auricolari	431	18.1.3 Analisi biofarmaceutica dei sistemi microparticellari	465
Box 16.5 • Esempi di formulazioni otologiche galeniche	432	18.1.4 Microincapsulazione di cellule	467
		18.1.5 Sistemi microparticellari per uso farmaceutico	468
CAPITOLO 17		18.2 Sistemi nanoparticellari	470
Preparazioni parenterali	434	18.2.1 Proprietà chimico-fisiche delle nanoparticelle e comportamento <i>in vivo</i>	471
17.1 Aspetti biofarmaceutici delle vie di somministrazione parenterali	434	18.2.2 Nanoparticelle polimeriche	474
17.1.1 Via intravenosa	434	18.2.3 Liposomi	476
17.1.2 Vie extra-vascolari	435	18.2.4 Micelle polimeriche	480
17.1.3 Vie di somministrazione specializzate	437	18.2.5 Sistemi nanoparticellari inorganici	482
17.2 Classificazione dei preparati parenterali	438	18.2.6 Formulazioni nanoparticellari ibride	487
17.2.1 Classificazione secondo la Farmacopea europea	438	18.2.7 Formulazioni nanoparticellari a struttura biomimetica	488
Box 17.1 • Nutrizione artificiale	439	18.2.8 Modalità di somministrazione e impiego in terapia di formulazioni nanoparticellari	489
17.2.2 Classificazione in base al volume da iniettare (SVP e LVP)	440		
17.3 Aspetti formulativi delle preparazioni parenterali	440		

CAPITOLO 19**Farmaci biologici, biotecnologici e medicinali per le terapie avanzate** 493**19.1 Definizione di farmaco biologico e biotecnologico** 493**19.2 Farmaci proteici** 495

19.2.1 Storia dei farmaci proteici 495

19.2.2 Vie di degradazione/denaturazione e stabilizzazione dei farmaci proteici 495

19.2.3 Aspetti generali dello sviluppo formulativo di farmaci proteici 503

19.2.4 Formulazione liquida dei farmaci proteici 504

19.2.5 Approcci avanzati di formulazione di farmaci proteici 505

19.3 Terapia genica e farmaci a struttura di acidi nucleici 508

19.3.1 Acidi nucleici terapeutici 508

19.3.2 Problemi e strategie di formulazione dei farmaci a base di acidi nucleici 513

19.3.3 Formulazione di acidi nucleici terapeuticamente attivi 515

19.3.4 Prodotti medicinali a base di acidi nucleici 528

19.3.5 *Genome editing* 529**19.4 Vaccini** 530

19.4.1 Meccanismi della risposta immunitaria 530

19.4.2 Classificazione dei vaccini 531

19.4.3 Vie di somministrazione 533

19.4.4 Produzione industriale, formulazione e conservazione 533

19.5 Prodotti medicinali per le terapie avanzate 535

19.5.1 Classificazione 535

19.5.2 Cellule staminali, cellule somatiche e tessuti 537

19.5.3 Terapia cellulare somatica 539

19.5.4 Ingegneria tissutale 540

19.5.5 Produzione industriale, controlli e autorizzazioni 545

19.5.6 Sviluppo clinico 548

CAPITOLO 20**Preparati ottenuti da droghe vegetali** 550**20.1 Definizione e normativa dei medicinali vegetali** 550**20.2 Droghe vegetali (*Plantae medicinales*)** 551

20.2.1 Droghe vegetali essiccate 552

20.2.2 Droghe vegetali fresche 552

20.3 Preparazioni da droghe vegetali (*Plantae medicinales praeparatae*) 55220.3.1 Piante per tisane (*Plantae ad ptisanam*) 552

20.3.2 Droghe vegetali polverizzate 553

20.4 Soluzioni estrattive 554

20.4.1 Infusi e decotti 554

20.4.2 Preparazioni istantanee per tisane (*Praeparationes celeres ad ptisanam*) 55420.4.3 Estratti vegetali (*Plantarum medicinalium extracta*) 554**20.5 Oli essenziali (*Aetherolea*)** 560**20.6 Preparazioni innovative da estratti vegetali** 562**CAPITOLO 21****Medicinali omeopatici** 565**21.1 Legislazione del settore omeopatico** 565

21.1.1 Registrazione dei medicinali omeopatici 566

21.1.2 Etichettatura e foglio illustrativo 566

21.1.3 Regime di dispensazione 567

21.1.4 Pubblicità 567

21.2 Produzione del medicinale omeopatico 567

21.2.1 Sostanze di partenza 567

21.2.2 Intermedi della preparazione 568

21.2.3 Scale di diluizione e dinamizzazione dei rimedi omeopatici 569

21.3 Forme farmaceutiche omeopatiche 571

21.3.1 Impregnazione e supporti inerti 571

21.3.2 Forme farmaceutiche 571

21.4 Controllo qualità nella preparazione dei medicinali omeopatici 572

21.4.1 Test sui materiali di partenza 572

21.4.2 *In process control* (IPC) 573

21.4.3 Test finale 573

21.5 Bioterapici e isoterapici 573**CAPITOLO 22****Radiofarmaci e farmacia nucleare** 574**22.1 Storia e definizione dei radiofarmaci** 574

Box 22.1 • Articoli del Decreto legislativo 219/2006 relativi a radiofarmaci 574

22.2 Elementi di radiochimica 575

22.2.1 Aspetti fisici delle radiazioni 575

22.2.2 Decadimento radioattivo 575

22.2.3 Interazioni con la materia 576

22.2.4 Effetti biologici e dosimetria 577

22.2.5 Altre definizioni utili 577

22.3 Radionuclidi in medicina e radiomarcatura 578

22.3.1 Radionuclidi per la diagnosi e la terapia 578

22.3.2 Principali tecniche di produzione 578

22.3.3 Radiomarcatura di una molecola 580

22.3.4 Marcatura degli elementi del sangue 582

22.4 Radiofarmaci	582	CAPITOLO 25	
22.4.1 Radiofarmaci per la diagnostica	582	Stabilità dei medicinali	614
22.4.2 Radiofarmaci per la terapia	586	25.1 Implicazioni dell'instabilità di farmaci e medicinali	614
22.4.3 Radiofarmaci con altri radionuclidi	588	25.1.1 Diminuzione del contenuto di principio attivo	614
22.5 Allestimento dei radiofarmaci in farmacia nucleare	589	25.1.2 Incremento nel contenuto di principio attivo	614
22.5.1 Struttura della farmacia nucleare	589	25.1.3 Alterazione della biodisponibilità	615
22.5.2 Automazione	589	25.1.4 Perdita dell'uniformità del contenuto	615
22.5.3 Radioprotezione	590	25.1.5 Formazione di impurezze dotate di significativa tossicità	615
22.5.4 Tecniche di controllo di qualità	591	25.1.6 Contaminazione microbiologica	615
22.5.5 <i>Quality Assurance</i>	592	25.1.7 Alterazione delle caratteristiche organolettiche	615
22.5.6 Esempio pratico di produzione del [¹⁸ F]FDG	592	25.1.8 Modificazione di aspetti funzionalmente rilevanti	615
22.6 Normativa del radiofarmaco	594	25.2 Processi di degradazione chimica nei medicinali	616
CAPITOLO 23		25.2.1 Caratteristiche della chimica delle reazioni di degradazione	616
Medicinali veterinari	596	25.2.2 Degradazione dei principi attivi ed eccipienti allo stato solido	617
23.1 Somministrazione dei farmaci veterinari	596	25.2.3 Ruolo dell'umidità nella degradazione allo stato solido	618
23.2 Via di somministrazione orale	597	25.2.4 Degradazioni idrolitiche	619
23.2.1 Preparazioni farmaceutiche orali	598	25.2.5 Degradazioni ossidative	624
23.2.2 Premiscele per alimenti medicati	600	25.2.6 Reazioni di fotodegradazione non ossidativa	631
23.2.3 Medicinali per avicoltura e acquacoltura	601	25.2.7 Racemizzazione ed epimerizzazione	633
23.3 Via di somministrazione intramammaria	602	25.2.8 Oligomerizzazione e polimerizzazione	635
23.3.1 Preparazioni per uso intramammario	602	25.3 Metodi per lo studio della stabilità in tempo reale e accelerata	636
23.4 Via di somministrazione cutanea	602	25.3.1 Studi di stabilità in tempo reale	636
23.4.1 Preparazioni cutanee ad azione locale	603	25.3.2 Studi di stabilità accelerata	638
23.4.2 Preparazioni cutanee ad azione sistemica	604		
CAPITOLO 24		Indice analitico	643
Confezionamento dei medicinali	605		
24.1 Confezionamento primario	605		
24.1.1 Contenitori primari (Farmacopea europea XI, 3.2)	605		
24.1.2 Chiusure e guarnizioni	608		
24.1.3 Test sul vetro	608		
24.1.4 Test sulle materie plastiche	608		
24.1.5 Test sull'alluminio e sugli accoppiati	609		
24.1.6 Elastomero siliconico per chiusure e tubi (Ph. Eur. XI 3.1.9)	609		
24.2 Confezionamento secondario	609		
24.2.1 Etichettatura e componenti del confezionamento secondario	609		
24.2.2 Astuccio	611		
24.2.3 Etichetta	611		
24.2.4 Test su componenti del confezionamento secondario	611		
24.3 Processo di confezionamento	612		
24.3.1 Confezionamento primario	612		
24.3.2 Confezionamento secondario	613		

Le risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

universita.zanichelli.it/caliceti

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su my.zanichelli.it e inserire il codice di attivazione personale che si trova sul bollino argentato nella prima pagina del libro.

Dal sito del libro è possibile accedere anche alle istruzioni e il link diretto per accedere alla versione **Ebook**.

Le risorse digitali protette sono disponibili per chi acquista il libro nuovo. L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.