



FIȘA DISCIPLINEI

1. Date despre program

1.1.	UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
1.2.	FACULTATEA de FARMACIE / DEPARTAMENTUL II ȘTIINȚE DE PROFIL (de specialitate)
1.3.	DISCIPLINA: TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ ȘI BIOFARMACIE
1.4.	DOMENIUL DE STUDII: SĂNĂTATE -Reglementat sectorial în UE
1.5.	CICLUL DE STUDII: LICENȚĂ
1.6.	PROGRAMUL DE STUDII: FARMACIE

2. Date despre disciplină

2.1.	Denumirea disciplinei: BIOFARMACIE						
2.2.	Titularul activităților de curs: Conf. Dr. Flavian Ștefan Rădulescu, Conf. Dr. Mircea Hîrjău, Conf. Dr. Emma Adriana Ozon						
2.3.	Titularul activităților de seminar: Conf. Dr. Flavian Ștefan Rădulescu, ȘL. Dr. Andreea Ioana Popescu, Asist. Drd. Alina Mînea						
2.4. Anul de studiu	IV	2.5. Semestrul	VII	2.6. Tipul de evaluare	E	2.7. Regimul disciplinei	DO

3. Timpul total estimat (ore/semestru de activitate didactică)

3.1. Nr ore pe săptămână	2	din care: 3.2. curs	1	3.3. seminar/ laborator	1
3.4. Total ore din planul de învățământ	28	Din care: 3.5. curs	14	3.6. seminar/ laborator	14
Distributia fondului de timp					ore
Studiul după manual, suport de curs, bibliografie și notițe					10
Documentare suplimentară în bibliotecă, pe platformele electronice de specialitate și pe teren					4
Pregătire seminarii / laboratoare, teme, referate, portofolio și eseuri					4
Tutoriat					1
Examinări					3
Alte activități					-
3.7. Total ore de studiu individual					22
3.8. Total ore pe semestru					50
3.9. Numărul de credite					2

4. Precondiții (acolo unde este cazul)

4.1. de curriculum	Nu e cazul
4.2. de competențe	Nu e cazul

5. Condiții (acolo unde este cazul)

5.1. de desfășurare a cursului	Nu e cazul
5.2. de desfășurare a seminarului / laboratorului	Nu e cazul

6. Competențe specifice acumulate

Competențe profesionale (exprimate prin cunoștințe și abilități)	C1. Proiectarea, formularea, prepararea și condiționarea medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate C1.1 Definirea și descrierea principiilor, modelelor și metodelor științifice aplicabile în proiectarea, formularea, prepararea și condiționarea medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și altor produse pentru sănătate. C1.2 Interpretarea principiilor, modelelor și metodelor științifice în explicarea conceptelor de proiectare, formulare, realizare și condiționare a medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate. C1.3 Proiectarea de noi molecule, studiul relațiilor structură chimică-proprietăți, realizarea și condiționarea medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate. C1.4 Respectarea și aplicarea normelor de calitate impuse de Farmacopeea Română X, Farmacopeea Europeană; implementarea și respectarea Regulilor de Bună Practică de Fabricație în conformitate cu standardele internaționale privind medicamentele, suplimentele alimentare, cosmeticele și alte produse pentru sănătate. C1.5 Elaborarea de proiecte de cercetare în scopul realizării de noi medicamente, suplimente alimentare, cosmetice și a altor produse pentru sănătate. C2. Depozitarea, conservarea, distribuția medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate C2.2 Analiza și interpretarea factorilor care influențează calitatea și cadrul legislativ care asigură calitatea medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate. C3. Eliberarea medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate și asistența farmaceutică C3.1 Definirea și descrierea medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate sub aspect farmacocinetic, farmacologic și farmacoterapic în activitatea de asistență farmaceutică a populației. C4. Analiza și controlul substanțelor, medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate, analiza în laboratoare de biochimie, toxicologie și igiena mediului și alimentelor C4.1 Definirea și descrierea conceptelor privind caracterile fizico-chimice, controlul calitativ și cantitativ, metodele de analiză ale medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate; definirea și descrierea parametrilor biochimici cu valoare diagnostică, a substanțelor toxice din probe biologice, corpuri delictive sau probe de mediu și a factorilor de mediu. C4.2 Interpretarea și exprimarea cauzalității aspectelor de structură fizico-chimică și identificarea metodelor de analiză aplicabile medicamentelor,
---	--

	suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate; interpretarea rezultatelor analizelor biochimice, toxicologice și ale factorilor de mediu. C4.3 Efectuarea controlului calitativ/cantitativ al medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate; utilizarea metodelor de analiză pentru diagnosticul și prognosticul stărilor patologice, pentru diagnosticul și tratamentul intoxicațiilor și pentru monitorizarea factorilor de mediu. C4.4 Respectarea și aplicarea normele de calitate impuse de Farmacopeea Română, Farmacopeea Europeană și alte standarde internaționale, implementarea și respectarea Regulilor de Bună Practică de Laborator. C6. Consultanța și expertiza în domeniul medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate C6.1 Descrierea conceptelor, teoriilor, metodelor și legislației specifice medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate. C6.2 Analiza și interpretarea cunoștințelor de specialitate în scopul dezvoltării și inovării proceselor și eficientizării activităților care au ca obiect medicamentele, suplimentele alimentare, cosmeticele și alte produse pentru sănătate. C6.4 Respectarea și aplicarea standardelor specifice activităților care au ca obiect medicamentele, suplimentele alimentare, cosmeticele și alte produse pentru sănătate. C6.5 Elaborarea de proiecte de cercetare și dezvoltare privind standardele și metodele care inovează procesele și eficientizează activitățile din domeniul farmaceutic/sanitar.
Competențe transversale (de rol, de dezvoltare profesională, personale)	1. Executarea responsabilă a sarcinilor profesionale, în condiții de autonomie restransă și asistență calificată CT1. Identificarea obiectivelor de realizat, a resurselor disponibile, condițiilor de finalizare a acestora, etapelor de lucru, timpilor de lucru, termenelor de realizare aferente și riscurilor aferente 2. Familiarizarea cu rolurile și activitățile specifice muncii în echipă și distribuirea de sarcini pentru nivelurile subordonate CT2. Identificarea rolurilor și responsabilităților într-o echipă pluridisciplinară și aplicarea de tehnici de relaționare și muncă eficientă în cadrul echipei 3. Conștientizarea nevoii de formare continuă; utilizarea eficientă a resurselor și tehnicilor de învățare pentru dezvoltarea personală și profesională CT3. Utilizarea eficientă a surselor informaționale și a resurselor de comunicare și formare profesională asistată (portaluri Internet, aplicații software de specialitate, baze de date, cursuri on-line etc.) atât în limba română cât și într-o limbă de circulație internațională

7. Obiectivele disciplinei (reieșind din grila competențelor specifice acumulate)

7.1. Obiectivul general	- Prezentarea principiilor biofarmaceutice utilizate în cercetarea, dezvoltarea și controlul substanțelor medicamentoase și al formelor farmaceutice. - Descrierea sistemelor de clasificare biofarmaceutică, a modelelor experimentale <i>in-vitro</i> și a cadrului oficial de aplicare (monografii generale și specifice compendiale, ghiduri și norme ale agențiilor de reglementare în domeniul medicamentului).
--------------------------------	--

7.2. Obiective specifice	Obiectivele cursului: - Descrierea sistemelor de clasificare bazate pe proprietăți biofarmaceutice, precum și a utilizării acestora în proceduri de tip (bio)waiver, conform ghidurilor și standardelor compendiale naționale și internaționale. - Analiza modelelor experimentale <i>in-silico</i>, <i>in-vitro</i> și <i>in-vivo</i> de determinare a parametrilor de clasificare biofarmaceutică. - Prezentarea comparativă a echipamentelor și procedurilor compendiale (conform capitolelor armonizate la nivel internațional) sau necompendiale de testare a profilelor de dizolvare sau de cedare <i>in-vitro</i>. - Descrierea cadrului oficial de aplicare a metodologiilor <i>in-vitro</i> în monitorizarea calității și a performanțelor <i>in-vivo</i>, pentru formele farmaceutice. Obiectivele lucrărilor practice: - Familiarizarea cu principiile și procedurile de evaluare <i>in-silico</i> și <i>in-vitro</i> a solubilității în medii apoase cu relevanță biologică, precum și estimatorilor permeabilității prin membrane biologice fosfo-lipidice. - Dezvoltarea abilităților de identificare a limitărilor biofarmaceutice pentru entități moleculare noi sau substanțe medicamentoase (clasificarea biofarmaceutică prin considerarea parametrilor fizico-chimici relevanți, a dozei și a particularităților de compoziție / mecanism de cedare ale formei farmaceutice). - Aprofundarea conceptelor teoretice de evaluare a calității și de estimare a comportamentului <i>in-vivo</i> pentru formele farmaceutice solide și semisolide, prin dezvoltarea și implementarea de metodologii de dizolvare sau cedare <i>in-vitro</i>. - Dezvoltarea abilității de a planifica un experiment discriminatoriu de dizolvare sau cedare <i>in-vitro</i>, cu selecția adecvată a tipului de aparat / parametrilor de operare. - Utilizarea metricilor compendiale de evaluare a similarității <i>in-vitro</i>. - Aplicarea unor metode moderne de determinare cantitativă, analiză a datelor și interpretare a rezultatelor.
---------------------------------	---

8. Conținuturi

8.1. Curs	Metode de predare	Observații
1. Prezentare generală curs. Obiective. 1.1. Programa analitică curs și lucrări practice. Bibliografie. Prezentarea metodologiei de evaluare 1.2. Tipuri de membrane biologice și mecanisme de transfer prin interfețe membranare 1.3. Solubilitatea substanțelor medicamentoase în medii compendiale și (pseudo)fiziologice. Rolul central al dozei și impactul caracteristicilor fluidelor biologice 1.4. Descriptori moleculari biorelevanți și reguli de identificare a limitărilor biofarmaceutice	Expunerea interactivă a materialului conform programei analitice folosind mijloace multimedia, prezentări Power Point Prelegere, conversație, problematizare.	4 ore
2. Principii de Clasificare Biofarmaceutică (Biopharmaceutics Classification System - BCS, FDA) 2.1. Prezentarea comparativă a ghidurilor BCS: OMS (WHO, <i>World Health Organization</i>) / EMA (<i>European Medicine Agency</i>) / US-FDA (<i>United States Food and Drug Administration</i>) 2.2. Extinderea limitelor de definiție a claselor și aplicarea procedurilor de tip biowaiver 2.3. Sisteme alternative de clasificare. <i>Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS)</i>, <i>Permeability</i>		3 ore

<i>Classification System (PCS), Quantitative Biopharmaceutics Classification System (qBCS), Dose-Dependent Biopharmaceutics Classification System</i>		
3. Teste de dizolvare / cedare <i>in-vitro</i> 3.1. Evoluția metodologiilor <i>in vitro</i> și prezentarea generală a aparatelor USP 3.2. Dezvoltarea și validarea procedurilor de testare <i>in-vitro</i> . Selecția parametrilor de operare specifici testelor de control al calității și de evaluare a performanțelor biofarmaceutice.		2 ore
4. Teste de dizolvare / cedare <i>in-vitro</i> pentru forme farmaceutice convenționale 4.1. Forme farmaceutice noi sau speciale. Echipamente de testare noncompendiale 4.2. Forme farmaceutice semisolide topice. Metodologii <i>in-vitro</i> și <i>in-vivo</i> de evaluare a bioechivalenței		3 ore
5. Metrici compendiale și non-compendiale de evaluare a similarității <i>in-vitro</i> 5.1. Medii fiziologice simulate și teste biorelevante 5.2. Corelații <i>in-vitro in-vivo</i>		2 ore
Bibliografie 1. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of <i>in vitro</i> drug product dissolution and <i>in vivo</i> bioavailability. <i>Pharm Res.</i> 1995;12(3):413-20. 2. Benet LZ. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. <i>J Pharm Sci.</i> 2013;102(1):34-42. 3. Broccatelli F, Cruciani G, Benet LZ, Oprea TI. BDDCS class prediction for new molecular entities. <i>Mol Pharm.</i> 2012;9(3):570-80. 4. Charkoftaki G, Dokoumetzidis A, Valsami G, Macheras P. Biopharmaceutical classification based on solubility and dissolution: a reappraisal of criteria for hypothesis models in the light of the experimental observations. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2010;106(3):168-72. 5. Chen ML, Amidon GL, Benet LZ, Lennernas H, Yu LX. The BCS, BDDCS, and regulatory guidances. <i>Pharm Res.</i> 2011;28(7):1774-8. 6. Rinaki E, Valsami G, Macheras P. Quantitative biopharmaceutics classification system: the central role of dose/solubility ratio. <i>Pharm Res.</i> 2003;20(12):1917-25. 7. European Medicine Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010. 8. US-FDA Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Waiver of <i>In-vivo</i> Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2017. 9. US-FDA Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. 1997. 10. US-FDA Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of <i>In Vitro/In Vivo</i> Correlations. 1997. 11. US-FDA Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Nonsterile Semisolid Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; <i>In Vitro</i> Release Testing and <i>In Vivo</i> Bioequivalence Documentation, 1997. 12. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Specification of Pharmaceutical Preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. 2006. Annex 7, Geneva, 347-90. 13. EMA. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Draft guideline on quality and equivalence of topical products. London, UK; 2018 December 14. 14. USP42/NF37. United States Pharmacopoeia. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD 20852, 2020.		
8.2. Seminar / laborator	Metode de predare	Observații
1. Prezentare generală a laboratorului și a obiectivelor lucrărilor practice. Reguli de protecția muncii. 2. Clasificarea conform BCS, <i>Biopharmaceutics Classification System</i>	Învățământ programat interactiv. Experiment cu caracter aplicativ,	3 ore

▪ Evaluarea experimentală a solubilității în medii compendiale ▪ Determinarea experimentală a coeficienților de distribuție n-octanol / tampon fosfat ▪ Calculul parametrilor biofarmaceutici dependenți de doză și de solubilitate (<i>Dose no.</i>, <i>Dissolution no.</i>, <i>Absorption no.</i>, <i>Maximum Absorbable Dose</i>)	conversație, problematizare.	
3. Teste de dizolvare <i>in-vitro</i> pentru forme farmaceutice convenționale ▪ Proceduri generale de prelevare a probelor (manuală, colector de fracții, <i>on-line</i>), determinare cantitativă, calcul și analiză a datelor experimentale ▪ <i>Aparatul USP1</i> - cu coșuleț: 10 / 20 / 40 mesh (comprimate, capsule) ▪ <i>Aparatul USP2</i> - cu paletă (comprimate orale cu cedare imediată și modificată; utilizarea dispozitivelor de tip <i>sinker</i> pentru capsule gelatinoase tari)		4 ore
4. Teste de cedare <i>in-vitro</i> pentru forme farmaceutice speciale ▪ Capsule gelatinoase moi (aparatură USP2) ▪ Suspensii orale (aparatură USP2, dozarea volumetrică sau gravimetrică) ▪ Supozitoare (aparatură USP1, coșulețe <i>Palmieri</i>, celule rotative de dializă)		2 ore
5. Aplicații speciale în procesul de cercetare-dezvoltare al medicamentelor. Monitorizarea impactului variațiilor asupra performanțelor formei farmaceutice (<i>SUPAC-IR</i>, <i>SUPAC-MR</i>) ▪ Aparatură cu celule în flux (USP 4, <i>flow-through cell</i>) ▪ Calculul metricilor de similaritate (f_1, f_2, <i>Rescigno</i>)		2 ore
6. Teste de cedare <i>in-vitro</i> pentru forme farmaceutice semisolid topice ▪ Celulele verticale de difuzie. Celulele de imersie. Adaptoare USP4 ▪ Evaluarea similarității conform recomandărilor compendiale ▪ Aplicații în monitorizarea variațiilor (<i>SUPAC-SS</i>)		2 ore
Colocviu	Examinare orală	1 oră
Bibliografie 1. Aiache JM, Beyssac E, Cardot JM, Hoffart V, Renoux R. Initiation a la connaissance du medicament. 5e edition. Elsevier Masson SAS, 2008. 2. EMA. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Draft guideline on quality and equivalence of topical products. London, UK; 2018 December 14. 3. Mircioiu C, Miron DS, Rădulescu FȘ, Ghiciuc C, Mircioiu I, Anuța V. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.I - Fundamente, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008. 4. Mircioiu C, Miron DS, Rădulescu FȘ, Mircioiu I, Anuta V. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.II - Evaluări comparative și corelări, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008. 5. Miron DS, Rădulescu FȘ. Aplicații farmaceutice ale sistemelor informatice. Volumul 1-Windows 7. Office 2010. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2012. 6. Rădulescu FȘ, Miron DS. Drug Release from Semisolid Dosage Forms (Chapter 11). In: Tiwari SB, Umesh VB, Shah VP. Desk Book of Pharmaceutical Dissolution Science and Applications, 1st edition, publisher Society for Pharmaceutical Dissolution Science, India, 2015:183-98, ISBN: 978-81-9322004. 7. USP42/NF37. United States Pharmacopoeia. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD 20852, 2020.		

9. Coroborarea conținuturilor disciplinei cu așteptările reprezentanților comunității epistemice, asociațiilor profesionale și angajatori reprezentativi din domeniul aferent programului

▪ Cursul oferă studenților informații referitoare la utilizarea principiilor biofarmaceutice în cercetarea și dezvoltarea de noi substanțe medicamentoase și forme farmaceutice. ▪ Clasificarea biofarmaceutică, bazată pe profilele de solubilitate și permeabilitate prin raportare la doză, mecanism de cedare și calea de administrare, alături de metodologiile de testare <i>in-vitro</i>, au aplicabilitate certă și în continuă extindere pentru industria farmaceutică (cercetarea și dezvoltarea de entități sau formulări noi, respectiv de produse generice). ▪ Programele de curs și de lucrări practice permit înțelegerea fundamentelor științifice ale actelor de reglementare în domeniul medicamentelor (USP, FDA, EMA, WHO), precum și a atitudinii forurilor profesionale (Federation International Pharmaceutique, World Health Organization), aplicabile în activitățile de cercetare, dezvoltare, fabricație și control ale substanțelor medicamentoase și formelor farmaceutice. ▪ Dezvoltarea și validarea metodologiilor <i>in-vitro</i> prin selecția adecvată a dispozitivelor experimentale și a parametrilor operaționali reprezintă o etapă critică în identificarea problemelor de calitate și de performanță ale formelor farmaceutice (verificarea reproductibilității inter-serie și a stabilității, monitorizarea variațiilor de compoziție sau proces, semnalarea unor potențiale cazuri de non-bioechivalență, evidențierea unor limitări cantitative ale proceselor de absorbție etc.).

10. Evaluarea

Tip de activitate	Criterii de evaluare	Metode de evaluare	Pondere din nota finală
10.1. Curs	Cunoașterea elementelor generale și specifice din domeniul biofarmaciei (principii de clasificare biofarmaceutică, metodologii de evaluare <i>in-vitro</i> și <i>in-vivo</i> , aparate și proceduri de testare compendiale)	Evaluare scrisă	85 %
10.2. Seminar / laborator	Testarea periodică prin teme de control	Examinare orală	5 %
	Capacitatea de a selecta un set de parametri experimentali (tip aparat, mediu, condiții, durata) pentru testarea <i>in-vitro</i> a unei forme farmaceutice. Capacitatea de a aplica metricile compendiale de evaluare a similarității.	Examinare orală	10 %
Standard minim de performanță			
• Promovarea cu nota 5 a colocviului (examinare orală cu bilete) • Promovarea cu nota 5 a evaluării finale (lucrare scrisă de tip grilă)			

Data completării:
01.10.2020

Semnătura Șef Disciplină

Semnătura titulari curs

Semnătura titulari seminar

Data avizării în Consiliul
Departamentului:
02.10.2020

Semnătura Director Departament