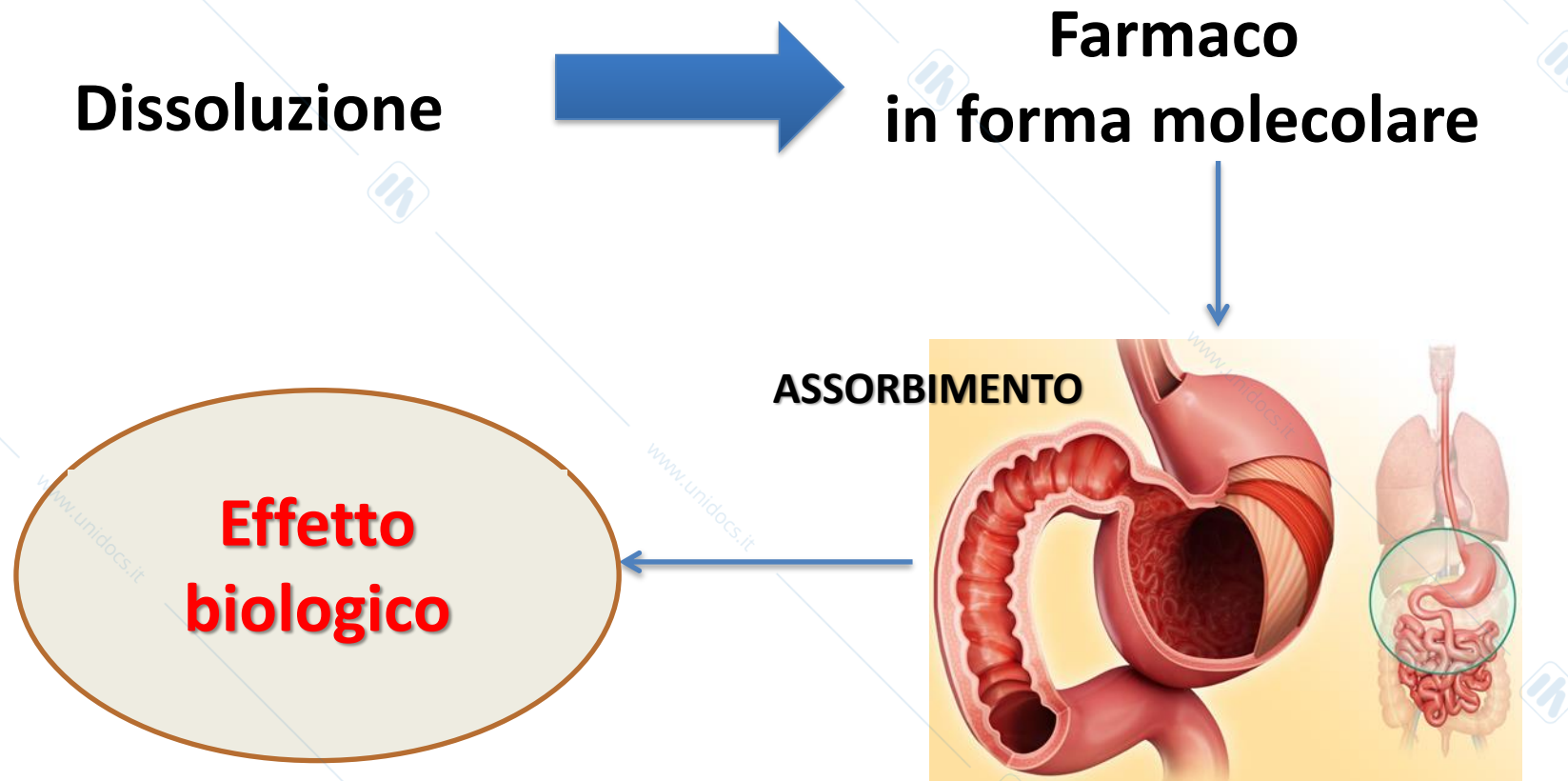


Preparazioni liquide per uso orale: soluzioni e sciroppi

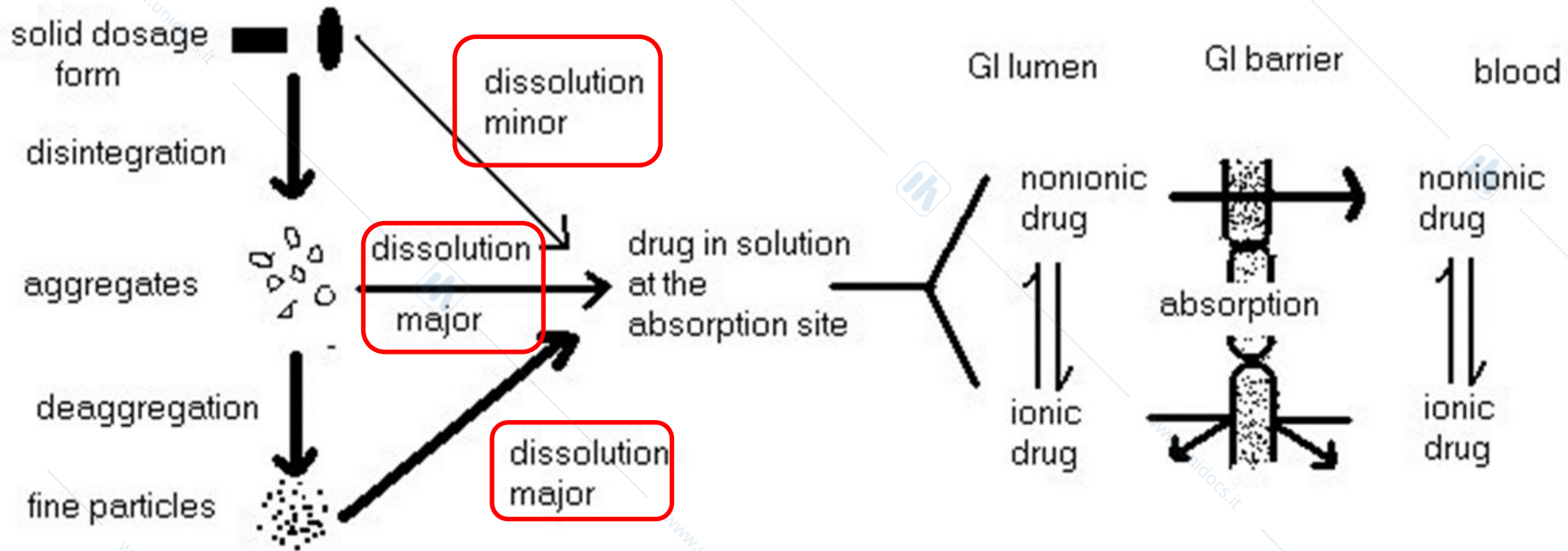
**NORMATIVA DEI MEDICINALI
E LABORATORIO PREPARAZIONI GALENICHE**
Corso di Laurea in Farmacia
A.A. 2023/2024 - Corso B
Prof.ssa E.F. Craparo

Soluzioni farmaceutiche per uso orale

Miscela di due o più componenti che formano una singola fase che risulta omogenea a livello molecolare (dispersione molecolare).



DISSOLUZIONE



SEQUENZA DI EVENTI NELL'ASSORBIMENTO DI FARMACI DOPO SOMMINISTRAZIONE ORALE MEDIANTE FORMA DI DOSAGGIO SOLIDA

fattori che influenzano la velocità di dissoluzione

agitazione

temperatura

granulometria

**agitando la soluzione
aumenta la velocità di
dissoluzione del
soluto**

**aumentando la
temperatura aumenta
la velocità di
dissoluzione**

**aumentando la
superficie di contatto
tra solvente e soluto
aumenta la velocità di
dissoluzione**



**Diminuisce lo spessore
diffusionale nella legge
di Noyes-Whitney**



Per processi endotermici



**Polverizzazione
preventiva della sostanza**

Soluzioni farmaceutiche per uso orale



- **Soluzioni generiche**
- **Gocce**
- **Sciroppi**
- **Soluzioni idroalcoliche**

SOLUZIONI FARMACEUTICHE : VANTAGGI

1. I liquidi sono più **facili da inghiottire** e sono particolarmente accettati per **uso pediatrico e geriatrico**;
2. **Pronta** disponibilità all'assorbimento del farmaco in soluzione;
3. **Uniformità e flessibilità** di dosaggio (es. personalizzato in funzione del peso corporeo);
4. I farmaci sono **meno irritanti** per via orale perché si diluiscono immediatamente nel contenuto gastrico;
5. **Facilmente** siringabili, istillabili, deglutiti; etc.

SOLUZIONI FARMACEUTICHE: SVANTAGGI

1. Difficoltà di trattamento, confezionamento, **trasporto**, stoccaggio e conservazione;
2. **Scarsa** solubilità di molti farmaci e limitazione nella scelta dei solventi;
3. **Problemi di stabilità:** chimica, microbiologica;
4. **Minore accuratezza** di dosaggio;
5. Necessità di **correzione** delle proprietà organolettiche.

Dissoluzione e Solubilità

- ❑ **Solubilità:** massima quantità di sostanza che (ad una determinata temperatura) può andare stabilmente in soluzione nella quantità unitaria del solvente.
- ❑ In presenza di un corpo di fondo, la solubilità è la concentrazione a cui si stabilisce un equilibrio tra il soluto in soluzione e l'eccesso di sostanza non disciolta.

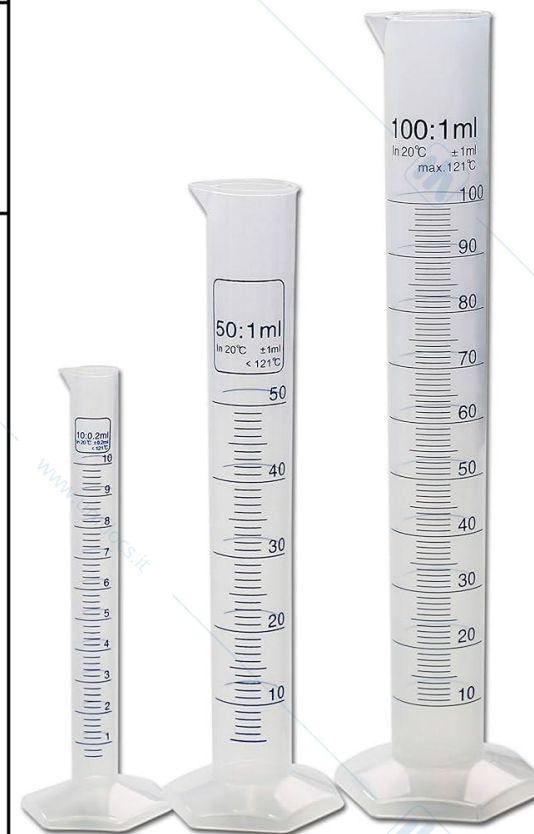


Soluzione satura

Corpo di fondo

FU XII ed: La solubilità viene espressa come il numero di millilitri di solvente necessari a solubilizzare 1 g di sostanza, ad una temperatura compresa tra 15°C e 25°C.

Indicazione	Volume approssimativo di solvente in millilitri per grammo di sostanza
Solubilissimo	meno di 1
Molto solubile	da 1 a 10
Solubile	da 10 a 30
Moderatamente solubile	da 30 a 100
Poco solubile	da 100 a 1000
Molto poco solubile	da 1000 a 10000
Praticamente insolubile	più di 10000

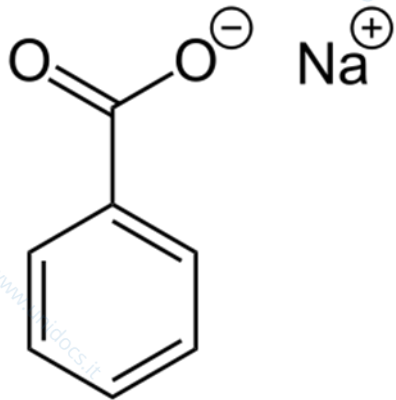


Modi di esprimere la solubilità

Rapporto
1:V

Esempio

Sodio benzoato
solubilità in acqua pari
a 1:2



A temperatura ambiente 1 grammo di sodio benzoato può essere sciolto in non meno di 2 ml di acqua

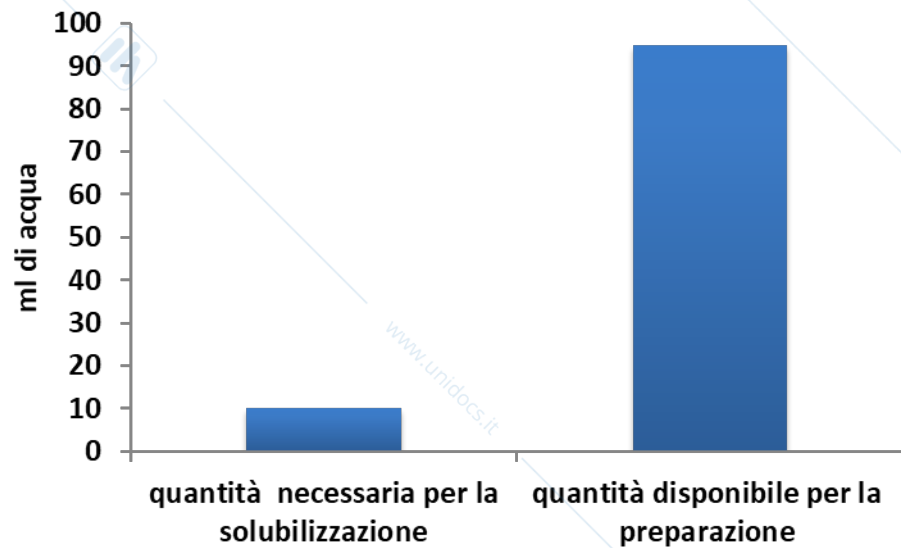
Identificazione: molto solubile

ESEMPIO:

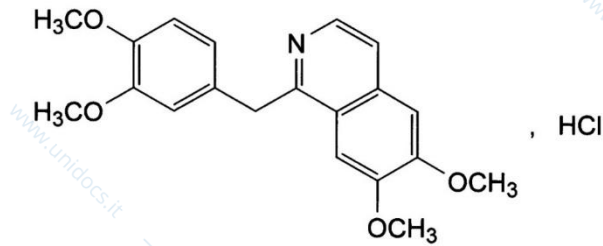
Preparare 100 grammi di una soluzione acquosa di sodio benzoato al 5% (p/p).

Acqua disponibile per la preparazione = $100 - 5 = 95$ g.

Per solubilizzare 5 grammi di sodio benzoato **bastano 10 ml di acqua** (1:2).



ESEMPIO:



Papaverina cloridrato

solubilità in acqua pari a **1:30**

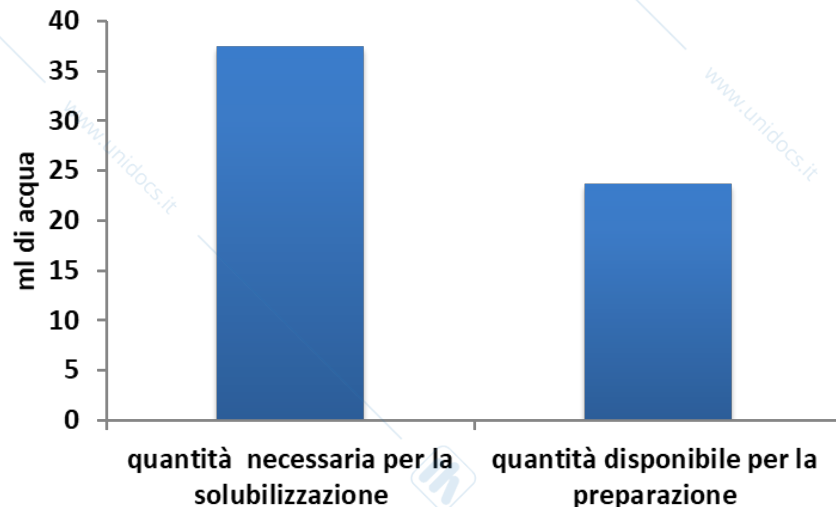
Identificazione: moderatamente solubile

Si richiedono 25g di soluzione al 5% (p/p).

25 grammi di soluzione dovranno contenere 1,25 grammi di papaverina

Quantità di acqua necessari per la preparazione= $1,25 \times 30$ ml di acqua ossia 37,5 ml

Quantità di acqua disponibile per la preparazione= $25 - 1,25 = 23,73$ ml



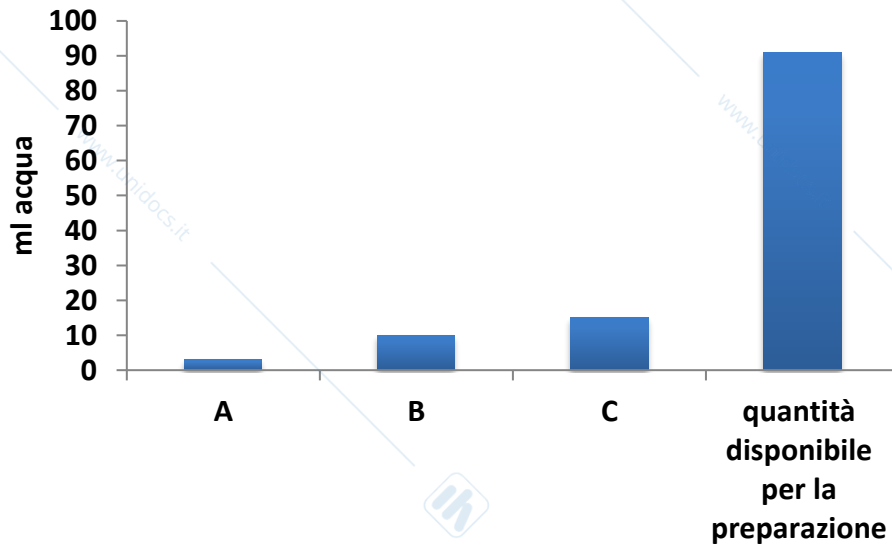
Non è possibile preparare una soluzione acquosa a questa concentrazione di farmaco

ESEMPIO:

Per più componenti...

- A g 1
- B g 5
- C g 3
- Acqua q.b a g 100

Sostanze	Quantità	Solubilità	Quantità di acqua richiesta	Quantità di acqua disponibile
A	g 1	1:3	3 ml = 3 g	g 91
B	g 5	1:2	10 ml = 10 g	
C	g 3	1:5	15 ml = 15 g	



Tutte le sostanze saranno solubilizzate

ESEMPIO:

Per più componenti...

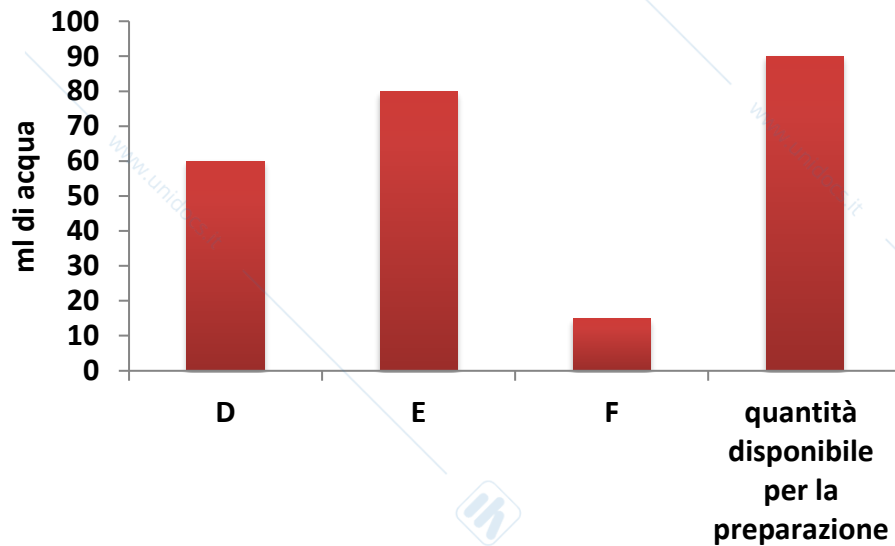
D g 5

E g 2

F g 3

Acqua q.b a g 100

Sostanze	Quantità	Solubilità	Quantità di acqua richiesta	Quantità di acqua disponibile
D	g 5	1:12	60 ml = 60 g	g 90
E	g 2	1:40	80 ml = 80 g	
F	g 3	1:5	15 ml = 15 g	



La soluzione può essere preparata solo se le sostanze non esercitano reciproche interferenze

Modi per indicare la concentrazione delle soluzioni

% in peso (% p/p)

% in volume (% p/v)

Parti in peso (A/B p/p)

Parti in volume (A/B v/v)

Molare (M)

Molale (m)

Parti per milione (ppm)

g di soluto /100 g di soluzione

g di soluto /100 ml di soluzione

A g di soluto /B g di soluzione

A ml di soluto /B ml di soluzione

Moli di soluto / L di soluzione

Moli di soluto / kg di solvente

Mg di soluto /L di soluzione

SOLVENTI UTILIZZATI IN CAMPO FARMACEUTICO

ACQUA

- ✓ Solvente non tossico
- ✓ Fisiologicamente compatibile
- ✓ Buon solvente per parecchie sostanze

L'azione solvente dell'acqua viene attribuita ad alcune caratteristiche della molecola quali:

- piccola dimensione
- forte dipolo permanente
- elevata costante dielettrica
- disponibilità dei protoni per formare legami ad idrogeno

Tipi di acqua (Farmacopea Italiana XII ed)

Tipo di acqua	Uso
Acqua depurata	Serve alla preparazione di medicinali diversi da quelli che devono essere sterili e apirogeni.
Acqua altamente depurata	E' destinata alla preparazione di medicinali per i quali è necessaria acqua di alta qualità biologica, eccetto quelli per cui deve essere impiegata acqua per preparazioni iniettabili.
Acqua per preparazioni iniettabili	Serve per la preparazione, dissoluzione o diluizione di sostanze o preparazioni per somministrazione parenterale (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili; acqua per preparazioni iniettabili in grande volume).



ACQUA DEPURATA (Aqua purificata)



PRODUZIONE

*L'acqua depurata si prepara mediante **distillazione, scambio ionico o qualsiasi altro metodo adeguato**, a partire da acqua conforme alla normativa prevista per l'acqua destinata al consumo umano stabilita dalle autorità competenti (cioè da acqua potabile).*

NB: Poiché durante la conservazione l'acqua depurata è soggetta ad inquinamento microbico, per molte preparazioni è prevista una bollitura preventiva.

SOLVENTI NON ACQUOSI

utilizzati nelle soluzioni per uso farmaceutico

Alcoli	Uso
Etanolo	Cosolvente in soluzioni acquose, per uso orale e topico. A concentrazione > 15% esibisce attività antimicrobica. Limiti FDA. Età < 5 anni: 0,5%; 5/10 anni: 5%; > 12 anni: 10%
Glicerina	Liquido viscoso miscibile con acqua e etanolo. Solvente o cosolvente con l'acqua in soluzioni per uso orale e parenterale.
Propilenglicole	Miscibile con acqua e etanolo. Sapore sgradevole. Cosolvente in soluzioni per uso orale, topico, parenterale e auricolare.
Polietilenglicoli (PEG) a basso peso molecolare	Solventi o cosolventi con acqua o etanolo. Uso parenterale.
Oli vegetali (oli di oliva, di sesamo, di arachidi, di mandorle, di soia, di cotone, di ricino)	Origine vegetale: estratti da semi, frutti o noccioli/chicchi/semi di varie piante. Sono non volatili e composti soprattutto da trigliceridi di acidi grassi.

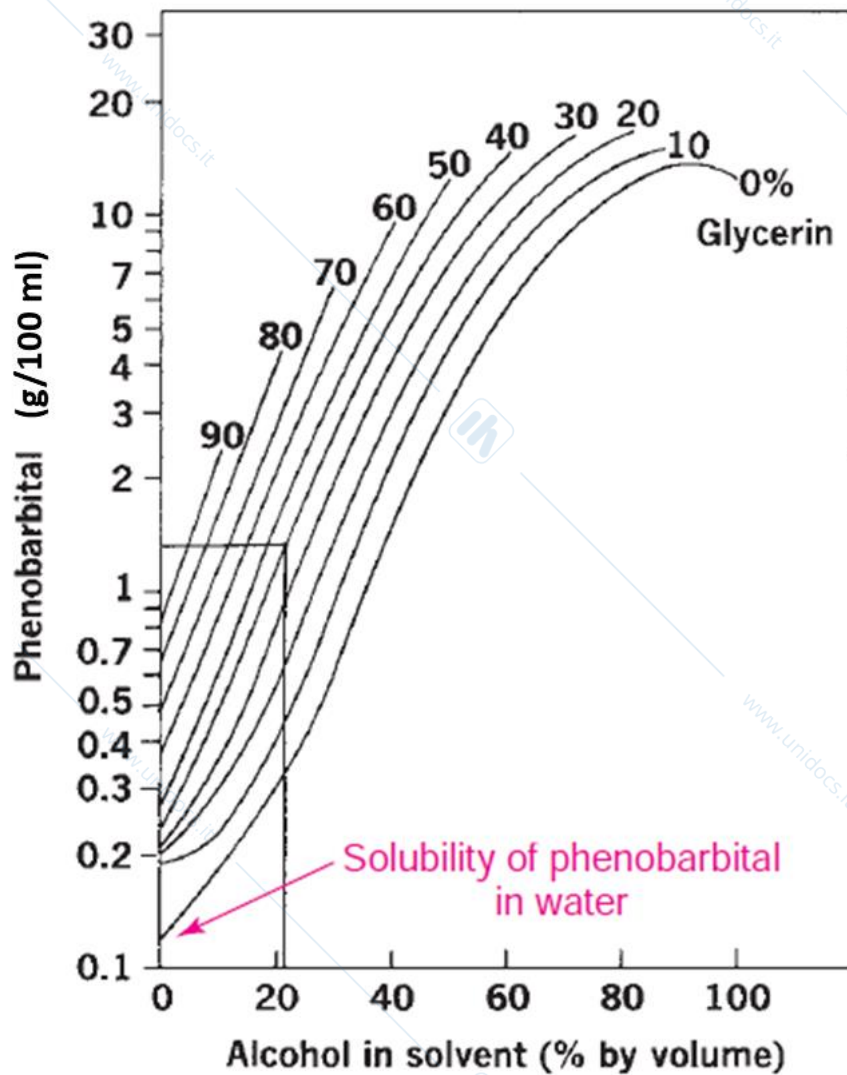
COSOLVENTI

Facilitano la dissoluzione del farmaco e dei componenti della soluzione e possono migliorare la stabilità della formulazione, in quanto spesso si verifica instabilità del soluto in un veicolo esclusivamente acquoso.

I cosolventi più utilizzati con H₂O sono:

- **Etanolo**
- **Glicerolo**
- **Propilenglicole**
- **Polietilenglicoli (a basso PM: 200, 300, 400 Da)**

Solubilità del fenobarbitale in una miscela di acqua, alcool e glicerina a 25°C



1 g di Fenobarbitale è solubile in:

- 1000 ml di acqua
- 10 ml alcool etilico
- 40 ml cloroformio
- 15 ml etere

Miscela : acqua - alcool – glicerina

1.5 g di fenobarbitale (1.5 % p/V)

sono solubili in una miscela di:

- 22% alcool
- 40% glicerina
- 38% acqua

Edulcoranti (dolcificanti)

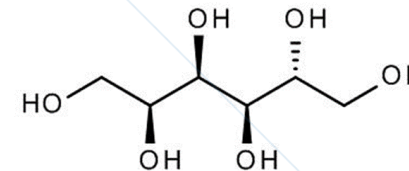
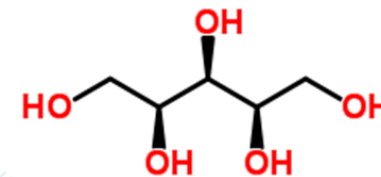
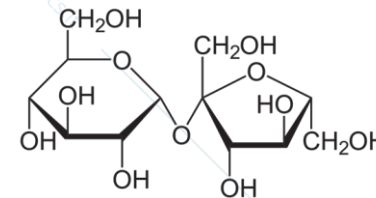
Il SACCAROSIO: molto solubile in acqua e stabile nell'intervallo di pH 4-8.

E' spesso mescolato con alcoli (glicerolo e sorbitolo) per ridurre la tendenza alla cristallizzazione quando è in concentrazione vicino al limite di saturazione.

- **Fruttosio:** potere dolcificante superiore al saccarosio (1,8). Per i diabetici.

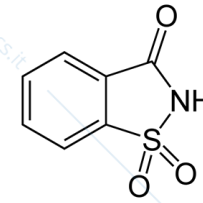
- **Xilitolo (E967):** polialcol vegetale. Potere dolcificante simile al saccarosio ma il 40% di calorie in meno; a dosi elevate (oltre 50 g al dì) può avere effetti lassativi. Per i diabetici.

Sorbitolo (E420): potere dolcificante inferiore al saccarosio e un contenuto di calorie leggermente superiore. Nell'intestino viene trasformato in fruttosio.



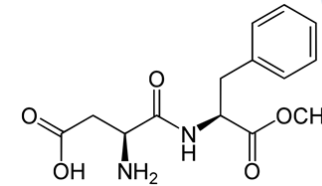
Edulcoranti (dolcificanti)

- **Saccarina (E954):** Potere dolcificante notevolmente superiore al saccarosio (circa 500 volte). E' meglio evitarne l'utilizzo in gravidanza e allattamento, e nei bambini.

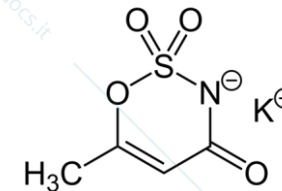


- **Aspartame (E951):** potere dolcificante molto superiore al saccarosio (200 volte).

È controindicato nelle persone che soffrono di fenilchetonuria (malattia metabolica ereditaria che non permette il metabolismo della fenilalanina), durante la gravidanza e l'allattamento.



- **Acesulfame-k (E950):** ha un potere dolcificante pari a circa 200 volte quello del saccarosio. No uso in gravidanza e durante l'infanzia.



I dolcificanti (tranne i classici zuccheri) sono indicati dalla lettera E con numero tra 950-969.

◆◆◆ TABELLA 5.4 • EDULCORANTI NATURALI E ARTIFICIALI ◆◆◆

	Potere edulcorante	Solubilità (g/ml a 20 °C)			
		Acqua	Acqua bollente	Alcol etilico	Glicerina
Saccarosio	1,0	2,0	5,0	0,006	–
Fruttosio	1,3-1,7	3,3	–	0,067	–
Glucosio	0,7	1,0	–	0,017	–
Maltosio	0,32	0,5	–	–	–
Mannitolo	0,5	0,18	–	0,012	0,056
Lattosio	0,16	0,2	0,38	–	–
Sorbitolo	0,6	0,83	2,22	–	–
Xilitolo	1,0	0,6	–	0,012	0,001
Maltitolo (Malbit)	0,75	0,5	–	–	–
Sciroppo di glucosio idrogenato (Lycasin)	0,7	–	–	–	–
Saccarina	500	0,0034	0,04	0,032	0,02
Saccarina sodica	300	0,83	–	0,02	–
Saccarina calcica	300	0,39	–	0,21	–
Aspartame	160	0,01	–	0,004	–
Ammonio glicerizzato	50	–	–	–	–
Acesulfame	180-200	0,25	0,4	0,001	0,03
Neoesperidina	1000-1800	–	–	–	–
Sodio ciclammato	30	–	–	–	–
Sucralosio	500-600	–	–	–	–
Taumatina	2000-3000	–	–	–	–

Aromatizzanti

Aggiunti per modificare il sapore sgradevole della preparazione.

La normativa Europea identifica 3 categorie di aromi:

- ✓ **aromi naturali**, estratti da prodotti naturali,
- ✓ **aromi natural-identici**, ottenuti per sintesi chimica, ma uguali a prodotti presenti in natura,
- ✓ **aromi artificiali** ottenuti per sintesi chimica e non presenti in natura.

Empiricamente si procede come mostrato nella tabella:

Gusto	Aroma consigliato
<i>Amaro</i>	<i>Ciliegia, noce, cioccolato, menta, anice</i>
<i>Salino</i>	<i>Pesca, albicocca, vaniglia</i>
<i>Acido</i>	<i>Ananas, limone, lampone, liquirizia</i>

Il mentolo è utilizzato nelle soluzioni sia orali che nasali.

Gli aromi di frutta sono ben accettati dai bambini, mentre l'aroma di menta non lo è.

Ci sono preferenze di aromi anche in base ai pazienti e/o alle aree del mondo.

ANTIMICROBICI

Sono usati per conservare le preparazioni liquide multidose per uso orale, che devono rispondere a requisiti di purezza microbiologica durante l'intera vita del prodotto (conservazione ed uso).

Antimicrobici impiegati nella formulazione di liquidi orali:

Antimicrobico	Conc. di impiego
Alcool etilico	> 10-15%
Ac. Benzoico e suoi sali	0.05-0.25%
Esteri dell'acido p-idrossibenzoico	0.1-0.2%
Ac. sorbico e suoi sali	0.05-0.2%

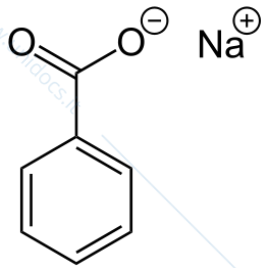
I conservanti sono indicati dalla lettere E con numero tra 200-299.

N.B.: Gli sciroppi di saccarosio al 66.6 % p/p resistono bene all'attacco batterico.

Antimicrobici

Sodio benzoato

(E211)

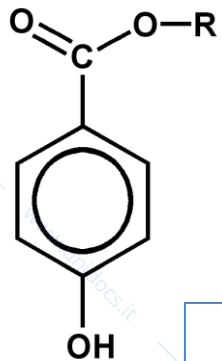


Proprietà batteriostatiche e fungistatiche.

Svolge la sua azione a un pH ottimale acido, inferiore a 3,6.

PARABENI

Derivati dell'acido para-idrossi benzoico



R= -CH₃

R= -C₂H₅

R= -C₃H₇

R= -C₄H₉

- Attività batteriostatica e fungistatica a basse concentrazioni
- Sono neutri, stabili, poco tossici e non volatili

L'assenza di odore e sapore li rende particolarmente adatti per formulazioni per uso orale

ALTRI ECCIPIENTI

utilizzati nelle soluzioni per uso farmaceutico

Eccipienti	Esempi
Modificatori di pH	Acidi: acido citrico, tamponi. Basi: sodio idrossido, tamponi.
Antiossidanti	Per le soluzioni acquose si utilizzano: metabisolfito di sodio, solfito di sodio, sodio bisolfato, acido ascorbico.
Chelanti	EDTA sale sodico.
Modificatori di isotonia	NaCl, KCl, mannitolo, destrosio, glicerolo.
Viscosizzanti	Derivati della cellulosa, PVA, PVP, destrano.
Sostanze coloranti	Messi in relazione diretta con l'aromatizzante, per es. il verde con la menta, il rosso con l'aroma di ciliegia. Sia gli aromi che le preferenze di colori possono cambiare a seconda delle diverse culture.



Gocce



Preparazioni liquide (soluzioni o sospensioni acquose od oleose, o emulsioni) destinate ad essere somministrate a gocce per via **orale, nasale ed auricolare**.

Vengono dispensate in recipienti muniti di dispositivi che consentono di contare le gocce, oppure in recipienti accompagnati da un dispositivo separato. Quelle nasali, anche in contenitori adatti alla nebulizzazione.

Le gocce nasali e quelle auricolari sono anche chiamate INSTILLAZIONI.

Possono essere diluite con acqua o altra bevanda per la loro somministrazione

Commisurazione delle dosi alle condizioni patologiche e soggettive del paziente semplicemente modulando il numero di gocce



La concentrazione del principio attivo è molto più grande rispetto alle altre formulazioni liquide per uso orale poiché viene somministrato in un piccolo volume (15-30 gocce).
Generalmente la quantità di gocce da assumere va diluita in acqua (circa 30- 50 ml, ovvero una tazzina da caffè).

Codeina e sodio benzoato sciroppo

Codeina fosfato sesquidrato	g 0,150
Sodio Benzoato	g 1
Saccarosio sciroppo	g 75,24
Acqua depurata	q.b a ml 100

Gocce di codeina

Codeina fosfato	g 2
Metile p-idrossibenzoato	g 0,1
Acqua depurata	q.b a ml 100

Contagocce

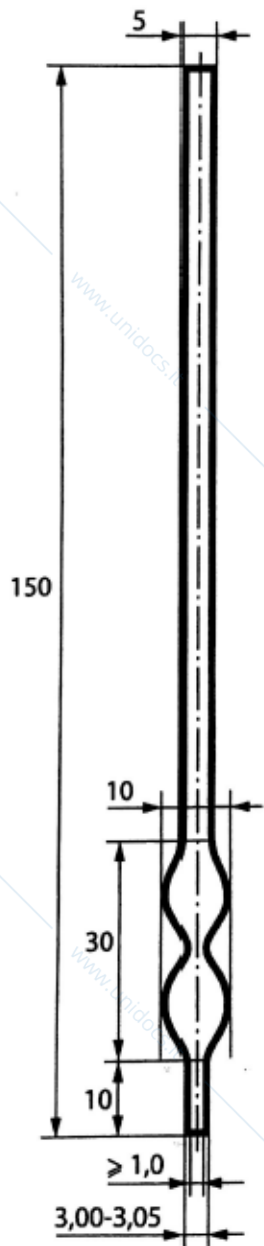
Tubicino di vetro con estremità affilata dalla quale, regolando il flusso, si fanno cadere le singole gocce.



Contagocce normale F.U.I. XII

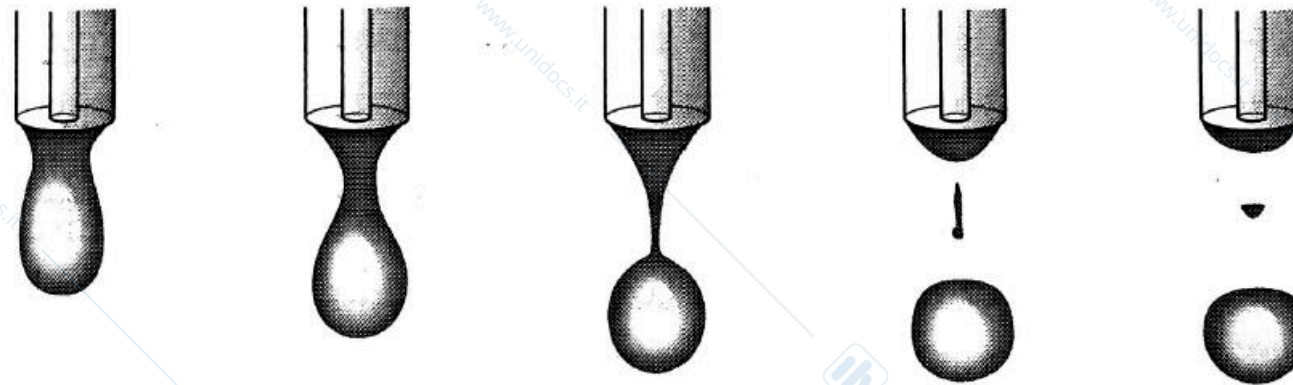
I contagocce che possono essere utilizzati devono soddisfare al seguente saggio riportato in farmacopea:

**Venti gocce di acqua che fluiscono liberamente dal contagocce, tenuto in posizione verticale, ad una velocità costante di una goccia al secondo, pesano 1000 ± 50 mg (a 20°C).
Eeguire tre determinazioni per ciascun contagocce.
Nessun risultato può deviare più del 5% della media delle tre determinazioni.**



Dimensioni in millimetri

Formazione della goccia dal tubicino cilindrico



La massa della goccia aumenta

Quando la forza peso del liquido vince la tensione superficiale la goccia si stacca

$$m = d \pi \sigma / g$$

m = massa della goccia in grammi

g = costante di gravità (981 cm s^{-1})

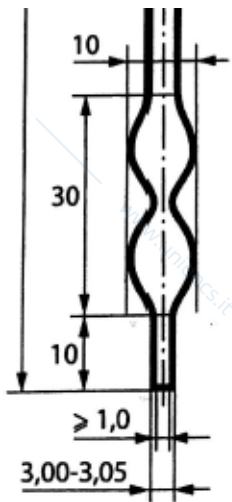
d = diametro dell'estremità del contagocce

σ = tensione superficiale

La massa della goccia dipende essenzialmente dalla tensione superficiale del liquido e dal diametro del tubicino del contagocce

A parità di tensione superficiale, utilizzando tubicini con diametro differente si ottengono gocce con massa differente.

H₂O

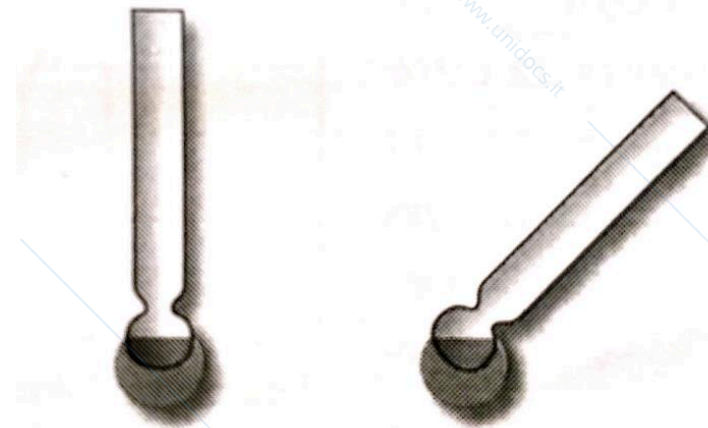
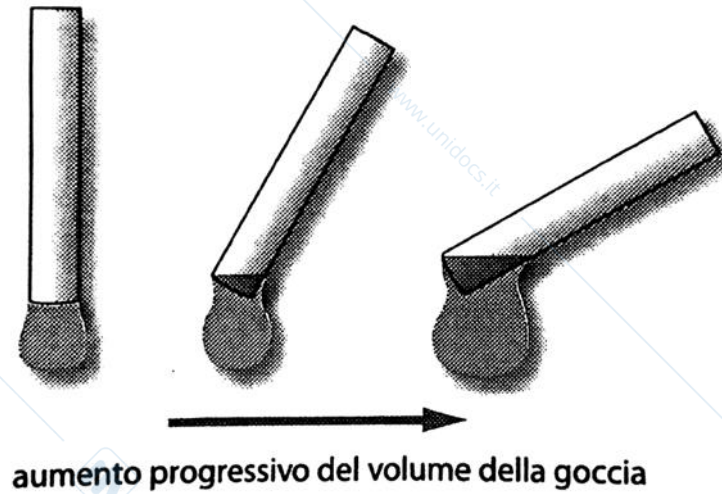


Diametro dell'estremità del tubicino (mm)	Numero di gocce per 1 grammo	Massa della goccia (mg)
1	44	23
1,5	34	30
2	27	37
2,5	24	42
3	20	50
3,5	18	56
4	16	63
4,5	15	67
5	14	71
5,5	13	77
6	12	83

L'inclinazione del contagocce durante la formazione della goccia comporta la risalita del liquido lungo la parte esterna del tubicino. Questo produce un aumento della massa della goccia



Questo problema viene risolto con l'utilizzo di un contagocce con estremità a sfera



La necessità di solubilizzare i principi attivi ad alte concentrazioni rende necessario l'impiego di cosolventi come etanolo, glicerina o propilenglicole.



$$m = d \pi \sigma / g$$

Effetto sulla tensione superficiale e sul peso specifico del veicolo

Numero di gocce prodotte con il contagocce normale di miscele a diversa composizione per formare 1 grammo e 1 ml

Composizione (% m/m)			Numero di gocce	
glicerina	etanolo	acqua	Per 1 g	Per 1 ml
10	10	80	34	35
10	20	70	41	41
20	10	70	34	35
20	20	60	42	42
20	30	50	46	45
30	10	60	33	35
30	20	50	41	43

Utilizzo di saccarosio ad alte concentrazioni per mantenere l'effetto edulcorante anche dopo la diluizione



$$m = d \pi \sigma / g$$

Effetto sulla tensione superficiale e sul peso specifico del veicolo

Numero di gocce prodotte con il contagocce normale per dare 1 grammo e 1 ml di soluzione a diversa concentrazione di saccarosio

Concentrazione saccarosio (%m/m)	Numero di gocce	
	Per 1 g	per 1 ml
0	20	20
10	20	21
20	20	22
30	20	23
40	19	23
50	18	22

Formulazione di gocce orali

Una volta prodotta la soluzione e verificata la sua diluibilità con il liquido acquoso, è necessario esprimere il titolo e/o la dose in termini di numero di gocce.

Taratura del contagocce

La difformità dei contagocce in commercio e la variabilità della massa delle gocce con il variare della composizione della soluzione portano alla necessità di calcolare, per ogni formulazione, il titolo del principio attivo in numero di gocce al fine di definire la dose di farmaco da somministrare.

Due metodi:

- 1) Numero di gocce per unità di massa (1 grammo)**
- 2) Numero di gocce per unità di volume (1 millilitro)**

1) Numero di gocce per unità di massa (1 grammo)

Con una bilancia sensibile al milligrammo (secondo Tabella n.6 della F.U.I.) si conta il numero di gocce necessario per formare 1 grammo di soluzione.

Il saggio va ripetuto almeno tre volte

Nm= numero di gocce per formare un grammo di soluzione



Conto il numero di gocce

Esempio 1 (soluzione m/m)

Farmaco A g 1
Veicolo idroalcolico-glicerico q.b a g 30

Dose di farmaco da somministrare= 20 mg

Passaggi:

- **Calcolare la quantità di farmaco presente in 1 g di soluzione**

$$1/30 = 0,033g = 33,3 \text{ mg}$$

- **Calcolo sperim. il numero di gocce per formare un grammo di soluzione**

Esempio: 36

- **Calcolare il numero di gocce per la somministrazione**

$$33,3 \text{ mg} : 36 = 20 \text{ mg} : X \text{ gocce}$$

$$X = 21,6 \text{ gocce} = 22 \text{ gocce}$$

**Si arrotonda
perché le gocce
sono indivisibili**

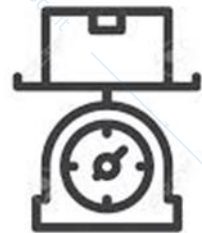
2) Numero di gocce per unità di volume (1 millilitro)

Con una pipetta tarata e la medesima bilancia sensibile al milligrammo si determina il peso di 1 millilitro di soluzione

M_{1ml} = peso di 1 millilitro di soluzione (peso specifico)

$$N_m: 1 \text{ (g)} = N_v: M_{1ml}$$

N_v = numero di gocce per formare 1 ml di soluzione



Conto
il numero
di gocce
per 1 g



Peso 1 ml
di formulazione = ? g

Esempio 2 (soluzione m/V)

Dose di farmaco da somministrare= 10 mg

Farmaco B g 1
Veicolo idroalcolico q.b a ml 50

Passaggi:

- Calcolare la quantità di farmaco presente in 1 ml di soluzione

$$1/50 = 0,02g = 20 \text{ mg}$$

- Calcolo sperim. il numero di gocce per formare un grammo di soluzione

Esempio: 48

- Calcolo sperim. quanto pesa 1 ml di soluzione (peso specifico della soluzione) e del numero di gocce per formare 1 ml

$$48: 1 \text{ (g)} = Nv: M_{1\text{ml}} \text{ (peso di un ml di soluzione)}$$

es. 45 gocce per formare 1 ml

- Calcolare il numero di gocce

$$20 \text{ mg} : 45 = 10 \text{ mg} : X \text{ gocce}$$

$$X = 22,5 \text{ gocce} = 23 \text{ gocce}$$

Modalità di preparazione delle gocce

Se il veicolo è l'acqua



Dissoluzione del principio attivo e degli eccipienti

Se il veicolo è idroalcolico o idroalcolico-glicerico



Dissoluzione del principio attivo nella frazione di etanolo prevista, aggiungere eventuali altri cosolventi e quindi **aggiungere l'acqua gradualmente**

Fare un saggio per valutare la possibilità di diluire le gocce in acqua (20-50 ml). È opportuno preparare un'eccedenza di soluzione per potere effettuare i saggi richiesti per la taratura del contagocce (generalmente 5-10 ml)

Sciroppi

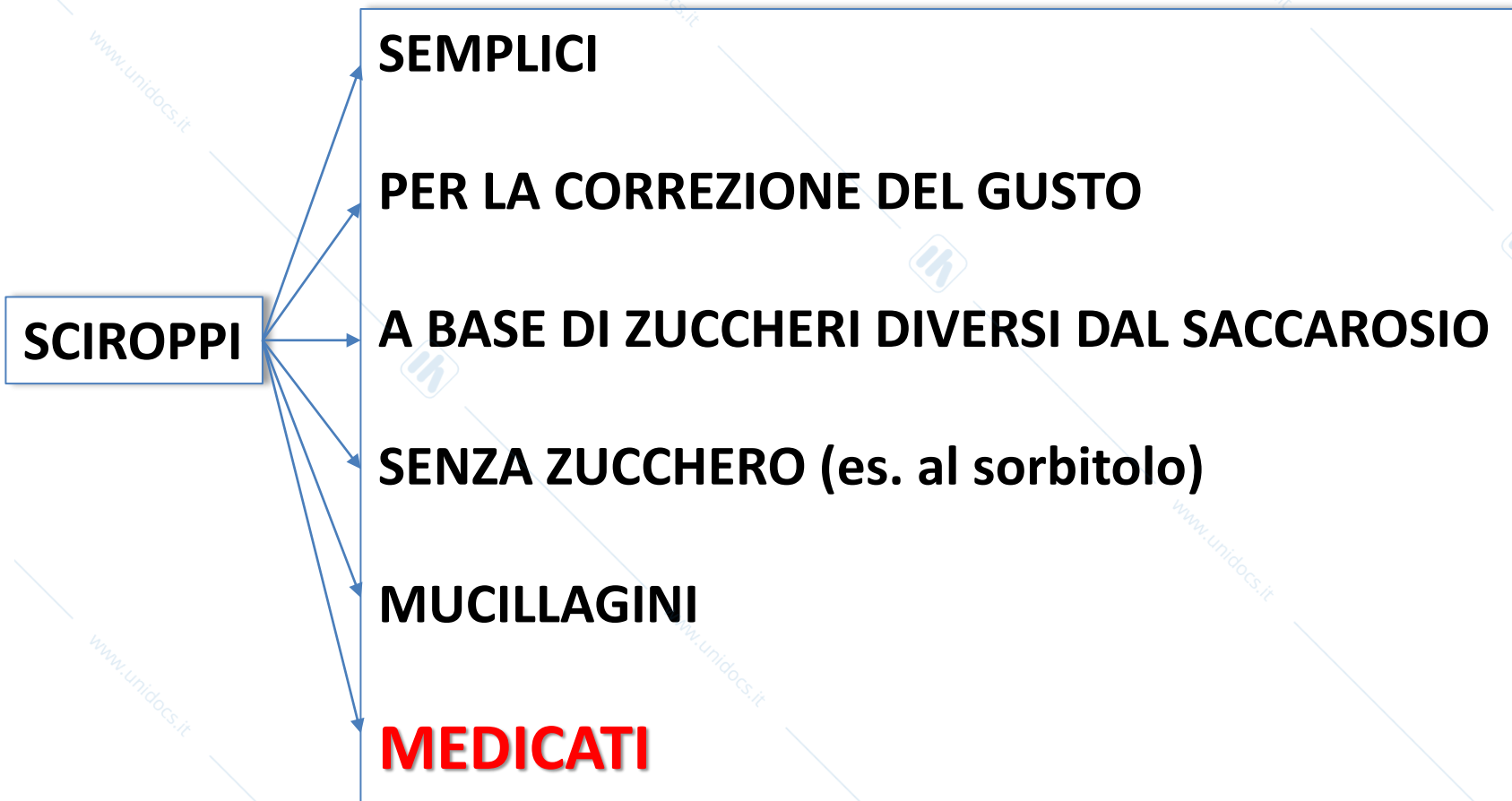


Preparazioni liquide, dolci, che normalmente contengono una alta percentuale (minimo 50%) di zuccheri (saccarosio, fruttosio, glucosio) e che possono presentarsi in forma di soluzioni, emulsioni o sospensioni.

Per usi particolari (es. soggetti con diabete mellito), gli zuccheri possono essere sostituiti da polioli (ad es. sorbitolo, glicerolo, mannitolo, xilitolo, ecc.) o da agenti edulcoranti sintetici (es. saccarina, aspartame, ecc.).

E' AMMESSA la definizione di sciroppo per le **MUCILLAGINI**: sono dispersioni acquose liquide di colloidi macromolecolari idrofili (1-3%), caratterizzate da alta viscosità e dolcificate con edulcoranti sintetici.

CLASSIFICAZIONE:



Componenti il veicolo interessati alla formulazione di uno sciroppo.

Zuccheri	Saccarosio (eventualmente glucosio o fruttosio per esigenze particolari)
Polioli	Sorbitolo
Solubilizzanti	Etanolo, glicerina, propilenglicole (per promuovere la solubilizzazione del farmaco)
Stabilizzanti	Regolatori del pH, miscele tampone Antiossidanti e loro sinergizzanti Complessanti di ioni di metalli pesanti (inibitori di degradazioni ossidative)
Conservanti	Sostanze ad azione antisettica
Aromatizzanti	Estratti fluidi Aromi idrosolubili di uso alimentare
Edulcoranti	Gli stessi consentiti in campo alimentare
Coloranti	Gli stessi consentiti in campo alimentare

SCIROPPO SEMPLICE

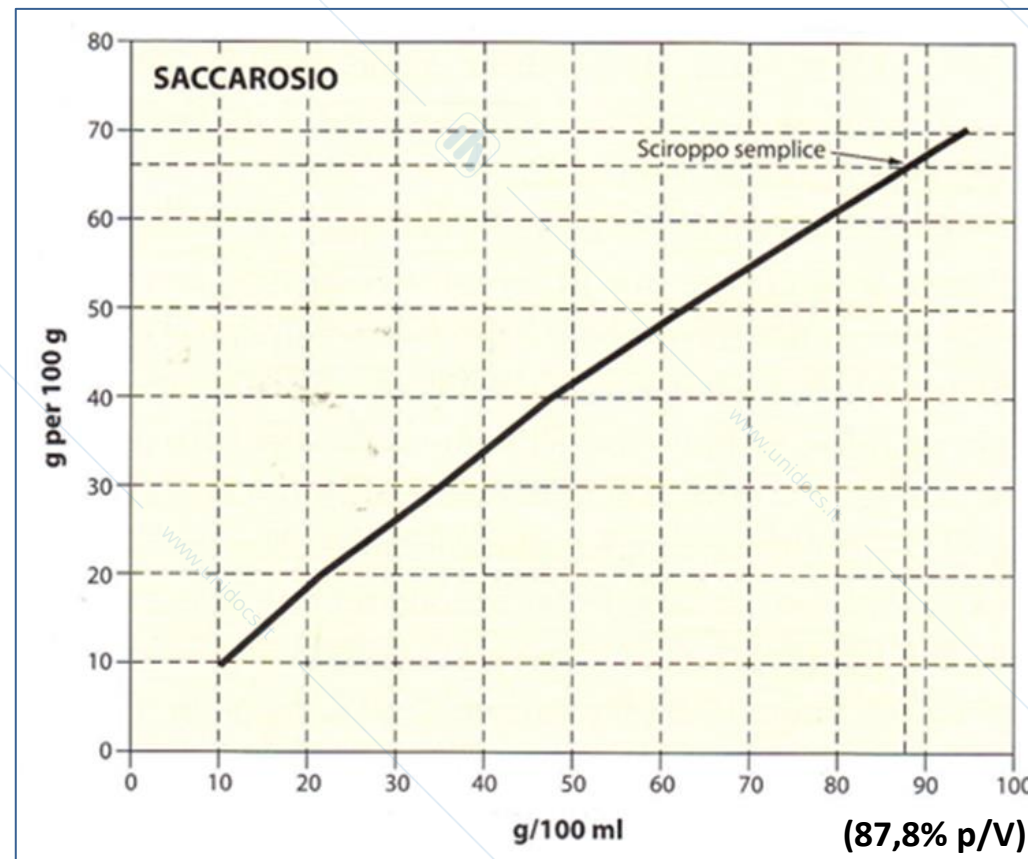
Acqua depurata e saccarosio al 66.5% p/p:

$\rho = 1.32$ a 20°C

$\mu = 201.5$ mPa s a 20°C

Lunga conservabilità

CURVA DI CONVERSIONE DELLE CONCENTRAZIONI DI SACCAROSIO FRA p/p E p/V



SCIROPPO SEMPLICE: PREPARAZIONE

✓ **DISSOLUZIONE A FREDDO**

Il saccarosio viene dissolto in acqua purificata sotto agitazione a t.a. Il processo richiede più tempo rispetto che a caldo ma il prodotto è più stabile.

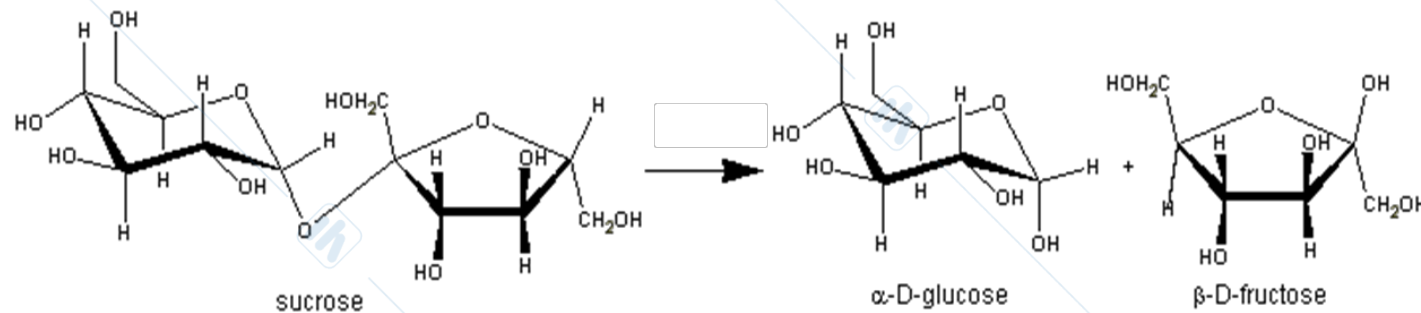
✓ **DISSOLUZIONE A CALDO**

Il saccarosio viene dissolto in acqua (precedentemente portata all'ebollizione per 20 minuti) sotto agitazione (**sopra 60 non oltre 80°C**). Filtrare a caldo su garza. Portare a peso con acqua bollita.

✓ **PERCOLAZIONE**

Si pone il saccarosio in un percolatore il cui collo è stato preventivamente riempito con cotone idrofilo inumidito e pressato. Sul saccarosio si versa l'acqua purificata e si regola la percolazione in modo che il liquido goccioli normalmente. Se necessario si versa il percolato di nuovo sul saccarosio indisciolto sino a completa dissoluzione dello zucchero.

Il surriscaldamento può portare all'idrolisi ed isomerizzazione di glucosio e fruttosio (zucchero invertito) e alla **caramellizzazione dello zucchero**, pertanto deve essere evitato.



In entrambi i casi, cambiano sapore e colore dello sciroppo; lo zucchero è più suscettibile di fermentazione e crescita microbica.

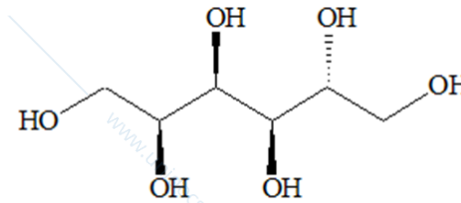
La funzione dell'elevata concentrazione di zucchero è quella **garantire una buona conservazione del preparato:**

Elevata osmolarità  Attività batteriostatica

Alla concentrazione del 66.5% p/p il saccarosio è mantenuto in soluzione senza che possa cristallizzare.

La cristallizzazione può abbassare la concentrazione e limitare la funzione batteriostatica del saccarosio. Per inibire la cristallizzazione, si aggiungono glicerina o sorbitolo.

SORBITOLO



- Polialcol ottenuto per idrogenazione catalitica del glucosio, termostabile, né diabetogenico e né cariogenico.
- Ha un buon potere edulcorante.
- Viene assorbito molto lentamente dall'intestino, dove viene poi metabolizzato dal fegato in fruttosio.
- Usato ad una concentrazione compresa tra 15/65% p/V
- Effetti collaterali → attività lassativa

SCIROPPO DI SORBITOLO

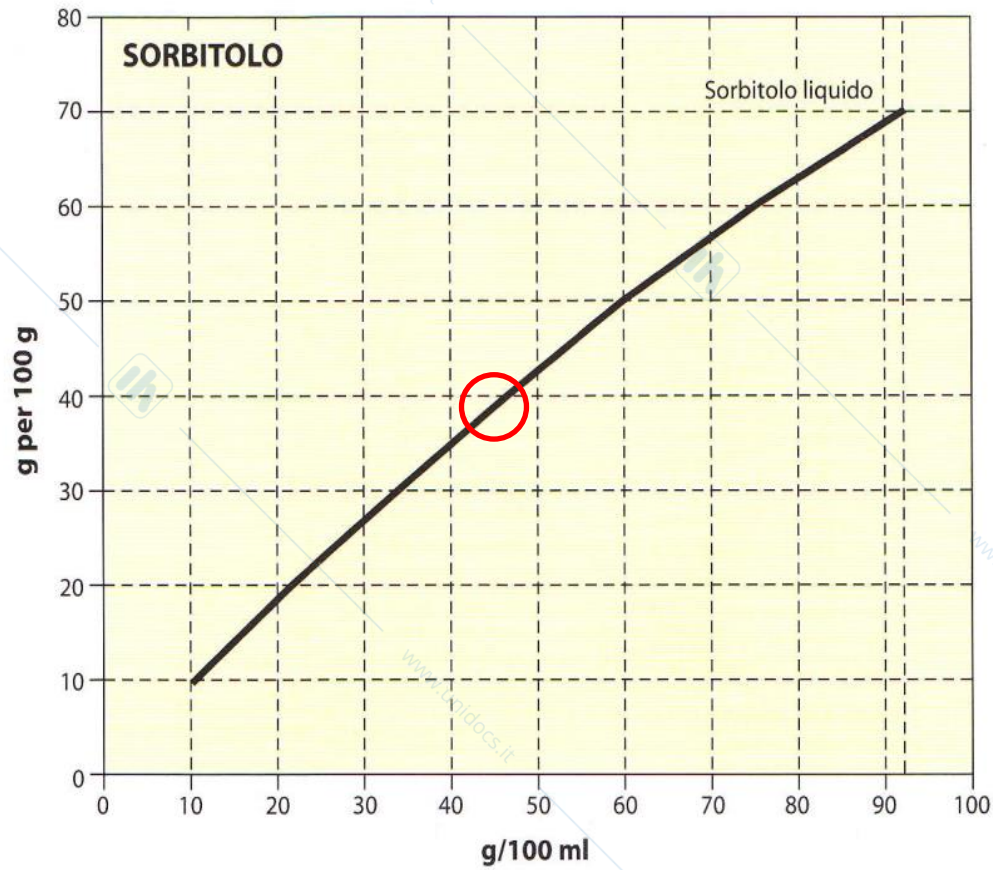
Sorbitolo liquido

Esistono in commercio:

- Sorbitolo 70 % p/p, cristallizzabile (preferito per via orale perché puro).
- Sorbitolo 70 % p/p non cristallizzabile (con amido parzialmente idrolizzato).

SCIROPPO SEMPLICE DI SORBITOLO

CURVA DI CONVERSIONE DELLE CONCENTRAZIONI
DI SORBITOLO FRA m/m E m/V



Sorbitolo al 70% p/p corrisponde a 91,5% p/V.

Sciroppo Base senza saccarosio per preparazioni liquide a uso orale, FUI XII

Composizione:

Sorbitolo	g	28
Glicerolo	g	10
Acqua depurata	q.b. a g	100

Preparazione: sciogliere a 50°C il sorbitolo in circa la metà dell'acqua depurata, sotto agitazione. Aggiungere la glicerina, mescolare, raffreddare e portare a peso con acqua.

N.B.: può contenere conservanti idonei come una miscela di parabeni allo 0,1-0,15 % p/v e fino al 7 % p/v di alcool etilico a 96°.

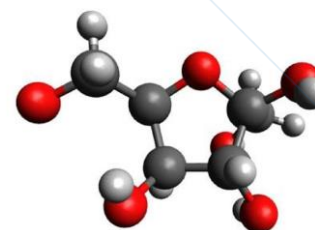
Altri esempi di Sciroppi Base senza saccarosio per preparazioni liquide a uso orale

Composizione:

Sorbitolo al 70% p/p	g	58
Glicerolo	g	20
Alcol etilico	g	3
Aroma in essenza	g	0,02
Acido benzoico	g	0,15
Acqua depurata	q.b. a ml	100

Composizione:

Levulosio	g	26
Alcol etilico	g	11,2
nipagina	g	0,1
Nipasolo	g	0,04
Acqua depurata	q.b. a ml	100

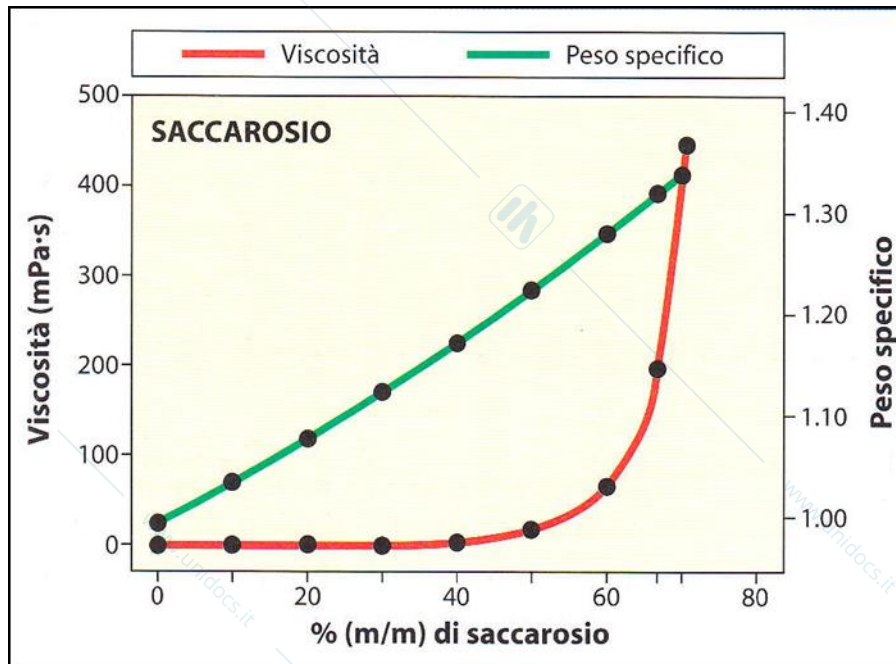


Levulosio orale Ph.Eur USP
(Fruttosio)

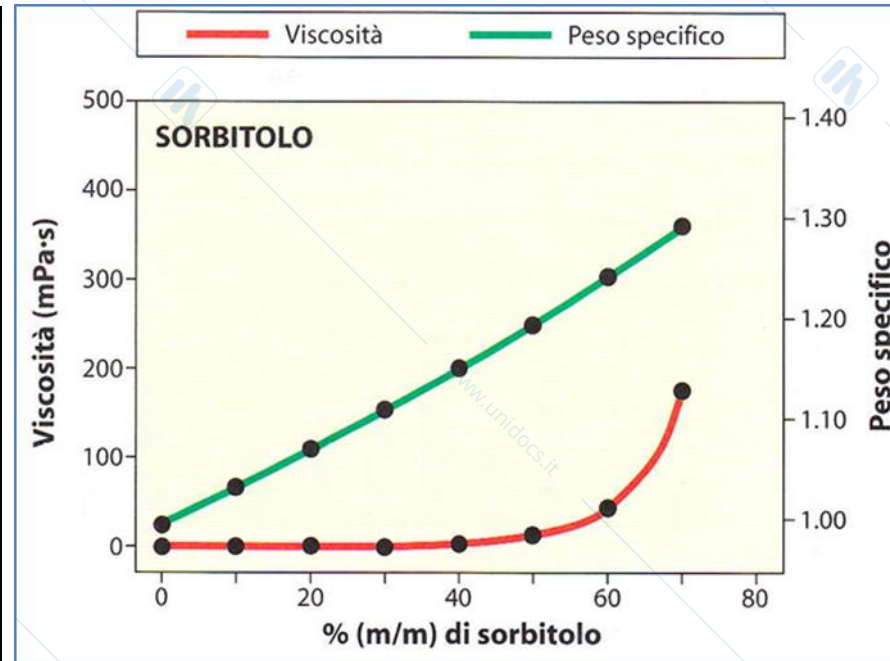
La consistenza viscosa degli sciroppi si ottiene grazie all'uso di concentrazioni di saccarosio o sorbitolo elevate.

Riducendone la concentrazione si ottengono soluzioni meno viscosi.

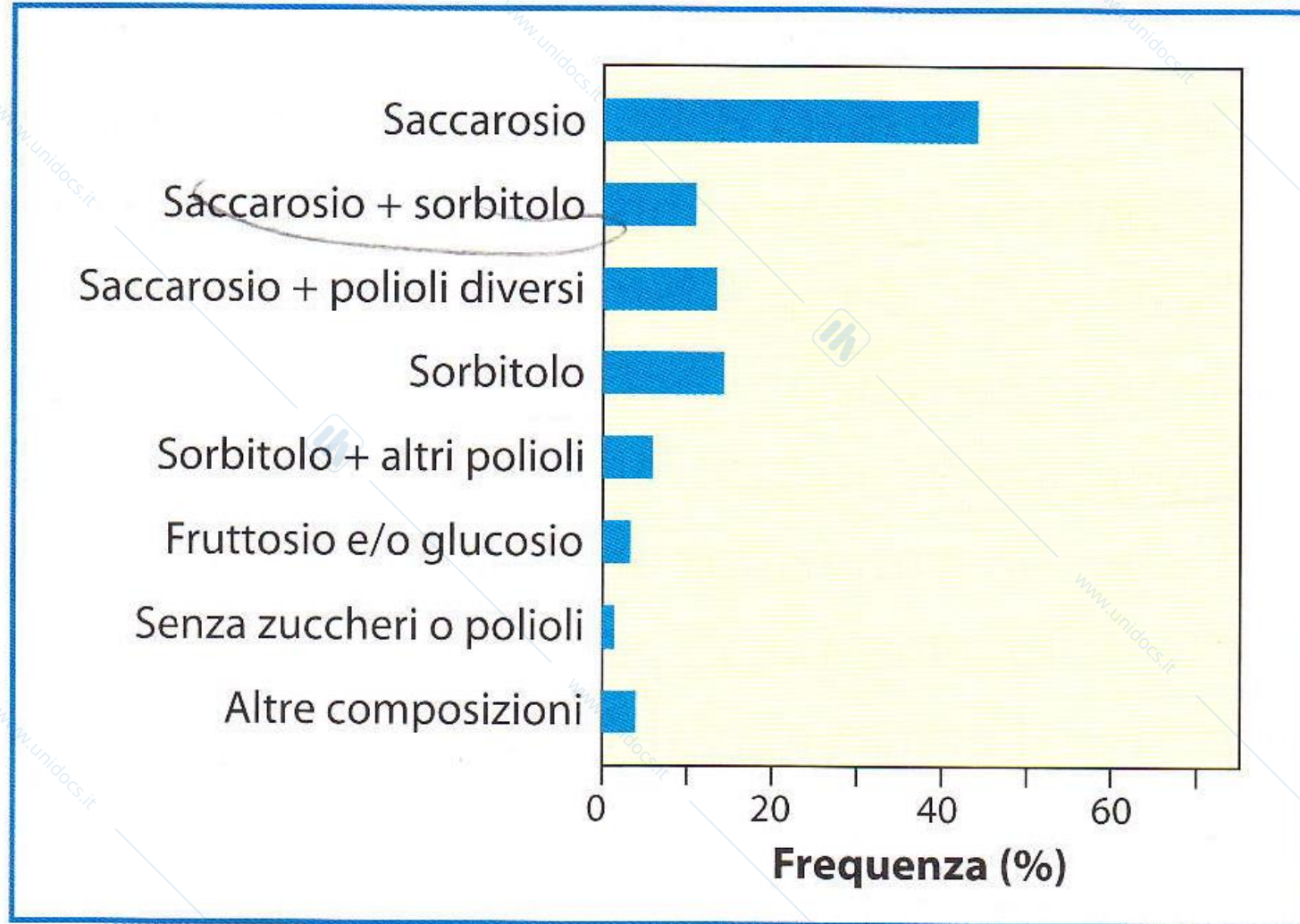
SACCAROSIO



SORBITOLO



FREQUENZA DI UTILIZZO DEGLI SCIROPPI



SCIROPPO MEDICATO: PREPARAZIONE



PREPARAZIONE di uno SCIROPPO A PARTIRE DA UN VEICOLO SCIROPPOSO GIA' FORMULATO

**FORMULAZIONI
ESPRESSE IN PESO**

A

a concentrazione **non definita**
di saccarosio o sorbitolo

B

a concentrazione **definita** di
saccarosio o sorbitolo

**FORMULAZIONI
ESPRESSE IN VOLUME**

A

a concentrazione **non definita**
di saccarosio o sorbitolo

B

a concentrazione **definita** di
saccarosio o sorbitolo

FORMULAZIONI ESPRESSE IN PESO

a concentrazione **non definita**
di saccarosio o sorbitolo

Composizione:

Farmaco A	g	3
Estratto fluido E1	g	5
Estratto fluido E2	g	3
Veicolo sciropposo q.b. a	g	100

a concentrazione **definita** di
saccarosio o sorbitolo

Composizione:

Farmaco	g	3
Estratto fluido E1	g	5
Estratto fluido E2	g	3
In 100 g di veicolo al 40% p/p di saccarosio		

PREPARAZIONE di uno SCIROPPO A PARTIRE DA UN VEICOLO SCIROPPOSO GIA' FORMULATO

Formulazione espressa in PESO: caso A

Composizione:

Farmaco A	g	3
Estratto fluido E1	g	5
Estratto fluido E2	g	3
Veicolo sciropposo q.b. a	g	100

N.B.:

Farmaco A molto solubile (1:5), per sicurezza possiamo utilizzare 20 g di acqua

PREPARAZIONE di uno SCIROPPO A PARTIRE DA UN VEICOLO SCIROPPOSO GIA' FORMULATO

Formulazione espressa in PESO: caso A

Composizione:

Farmaco A	g	3
Estratto fluido E1	g	5
Estratto fluido E2	g	3
Veicolo sciropposo q.b. a	g	100

N.B.:

Farmaco A molto
solubile (1:5), per
sicurezza possiamo
utilizzare 20 g di acqua

Calcolo la quantità in peso di veicolo necessario a completare la formulazione:

$$100\text{g} - [3 \text{ (F)} + 8 \text{ (estratti fluidi)} + 20 \text{ (acqua per sol A)} + 1 \text{ (antisettico)}] \text{g} = 68.9\text{g}$$

- ✓ 68,9 g di sciroppo semplice (66.5% p/p) contengono 45.8 g di saccarosio, pertanto la sua concentrazione nello sciroppo finale sarà **pari al 45.8 % p/p**.
- ✓ Se si fosse utilizzato sorbitolo liquido 70% p/p, la concentrazione finale sarebbe stata **47.6 % p/p**.

PREPARAZIONE di uno SCIROPPO A PARTIRE DA UN VEICOLO SCIROPPOSO GIA' FORMULATO

Formulazione espressa in PESO: caso B

Composizione:

Farmaco g 3

Estratto fluido E1 g 5

Estratto fluido E2 g 3

In 100 g di veicolo al 40% p/p di saccarosio

Solubilità farmaco 1:5

PREPARAZIONE di uno SCIROPPO A PARTIRE DA UN VEICOLO SCIROPPOSO GIA' FORMULATO

Formulazione espressa in PESO: caso B

Composizione:

Farmaco	g	3
Estratto fluido E1	g	5
Estratto fluido E2	g	3
In 100 g di veicolo al 40% p/p di saccarosio		

Solubilità farmaco 1:5 = 15 g di acqua
0.1 g PARABEN sciolti in 1 g di EtOH
Gli estratti sono liquidi

Aggiungere la
quantità di sciroppo
contenente 40 g di saccarosio

La quantità di saccarosio dovrà ammontare al 40 %p/p = 40 g
Partendo dallo sciroppo semplice 66.5 % p/p, per avere 40 g di saccarosio ne
occorrono

$$66.5:100=40:X \quad X=40 * 100/66.5 \approx 60 \text{ g}$$

Pertanto, la quantità residua di acqua da aggiungere sarà

$$100 - [3 (F) + 8 (\text{estratti fluidi}) + 0.1 (\text{paraben}) + 1 (\text{EtOH}) + 60 (\text{sciroppo base})] = 27,9 \text{ g}$$

27.9 g di acqua saranno più che sufficienti per solubilizzare il farmaco.

FORMULAZIONI ESPRESSE IN VOLUME

a concentrazione **non definita**
di saccarosio o sorbitolo

Composizione:

Farmaco A	g	3
Estratto fluido E1	ml	5
Estratto fluido E2	ml	3
Veicolo sciropposo q.b. a	ml	100

a concentrazione **definita** di
saccarosio o sorbitolo

Composizione:

Farmaco	g	3
Estratto fluido E1	ml	5
Estratto fluido E2	ml	3
In 100 ml di veicolo al 40% p/v di saccarosio		

PREPARAZIONE di uno SCIROPPO A PARTIRE DA UN VEICOLO SCIROPPOSO GIA' FORMULATO

Formulazione espressa in VOLUME: caso A

Composizione:

Farmaco A	g	3
Estratto fluido E1	ml	5
Estratto fluido E2	ml	3
Veicolo sciropposo q.b. a	ml	100

Farmaco A con una solubilità pari a 1:5, quindi basterebbero 15 ml di acqua per scioglierlo. Per sicurezza possiamo utilizzarne 20 ml, possiamo aggiungere 0.1 g Paraben e 1 ml di EtOH.

Quindi se consideriamo il totale dei volumi utilizzati:

$$100\text{ml} - [20\text{ ml (acqua per f)} + 8\text{ ml (estratti)} + 1\text{ ml (EtOH)}] = 71\text{ ml di veicolo restante}$$

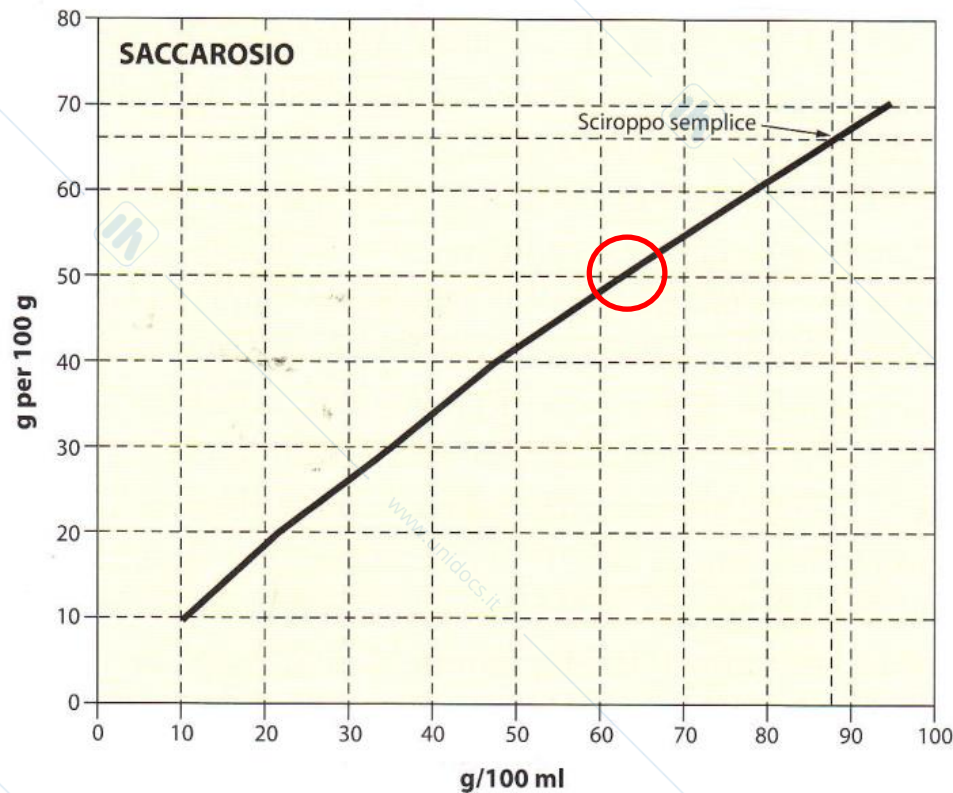
Se utilizziamo 71 ml di sciroppo semplice al 66.5 % p/p (corrisp. a 87.8% p/v)

$$87.8:100\text{ ml} = X:71 \quad X = 71 \times 87.8 / 100 = 62,3\text{ g}$$

Cioè 62.3 g di saccarosio in 71 ml di acqua, che nel preparato complessivo corrisponderà al 62,3 % p/V.

Inoltre, la percentuale p/p di saccarosio utilizzato in questa preparazione potrà essere calcolata utilizzando la correlazione grafica tra concentrazione di saccarosio p/p e p/v.

CURVA DI CONVERSIONE DELLE CONCENTRAZIONI DI SACCAROSIO FRA p/p E p/V



Circa 50 % p/p di saccarosio

PREPARAZIONE di uno SCIROPPO A PARTIRE DA UN VEICOLO SCIROPPOSO GIA' FORMULATO

Formulazione espressa in VOLUME: caso B

Composizione:

Farmaco	g	3
Estratto fluido E1	ml	5
Estratto fluido E2	ml	3
In 100 ml di veicolo al 40% p/v di saccarosio		

- ✓ Solubilità farmaco 1:5 richiede 15 g di acqua
- ✓ 0.1 g PARABEN da solubilizzare in 1 ml di EtOH

Aggiungere la
quantità in volume di sciroppo
contenente 40 g di saccarosio

Considerando che per raggiungere la conc indicata occorrono 40 g di saccarosio, utilizzando lo sciroppo semplice **87.8 % m/V** avremo che

$$87.8:100=40:X \quad X=100 \times 40 / 87.8 \quad X=45.5 \text{ ml}$$

Pertanto

$$100\text{ml} - [1 \text{ ml (etanolo)} + 8 \text{ ml (estratto)} + 45.5 \text{ ml sciroppo}] = 45.5 \text{ ml acqua}$$

PREPARAZIONE PER DISSOLUZIONE DIRETTA DELLO ZUCCHERO

- Questa via è praticabile soltanto per sciroppi di saccarosio.
- Si procede sciogliendo prima il farmaco nell'acqua e poi nella soluzione ottenuta si scioglie la quantità esatta di saccarosio.
- Se si utilizzano concentrazioni di saccarosio medio-basse, si può lavorare anche a freddo.
- Se si vogliono ottenere concentrazioni elevate occorre riscaldare → problemi di compatibilità
- Il sorbitolo è disponibile già in soluzione, ed ha un grado di purezza adatto i preparati galenici per formulazioni ad uso locale o orale.

Dissoluzione diretta: FORMULAZIONE IN PESO

ESEMPIO

Composizione:

Farmaco B g 3

Farmaco C g 2

Estratto fluido E3 g 5

In 100 g di veicolo al 40% p/p di saccarosio

**SCIROPPO CON
ASSOCIAZIONE DI FARMACI**

- Farmaco B solubilità 1:12----- 36 g di acqua
- Farmaco C 1:7 ----- 14 g acqua

Si calcola la quantità di acqua necessaria per formulare 100 g di sciroppo:

$$100 - [3+2_{(\text{farmaci})}+5_{(\text{estratto})} + 40 \text{ g saccarosio}] = 50 \text{ g}$$

Basta solubilizzare i farmaci in acqua, poi solubilizzare il saccarosio ed infine aggiungere l'estratto.

Dissoluzione diretta: FORMULAZIONE IN PESO

ESEMPIO

Composizione:

Destrometorfano bromidrato g 0.3

Estratto liquirizia g 10

In 100 g veicolo al 45 % p/p di saccarosio

Farmaco solubilità 1:65 occorrono minimo 20 ml di acqua

Paraben = 0.1 g

$$100g - [45g + 10g + 0.1g + 0.3g] = 44.6 g \text{ di acqua}$$

Si riscalda l'acqua fino all'ebollizione per solubilizzare i parabeni.

Dopo raffreddamento si aggiunge il PA e poi il saccarosio.

Dissoluzione diretta: FORMULAZIONI IN VOLUME

Poiché la solubilizzazione del saccarosio fa aumentare notevolmente il volume complessivo della fase acquosa dopo la sua aggiunta, dobbiamo determinare la quantità di acqua da usare per sciogliere la quantità richiesta di saccarosio.

ESEMPIO

Composizione:

Farmaco B g 3

Farmaco C g 2

Estratto fluido E3 ml 3

In 100 ml di veicolo al 40% p/V di saccarosio

- ✓ Occorrono 40 g di saccarosio per raggiungere la concentrazione richiesta nel preparato finale.

FORMULAZIONI IN VOLUME

ESEMPIO

La Tabella riportata riporta quale è il volume di acqua contenuto in un veicolo di **100 ml** di saccarosio a varie concentrazioni:

Concentrazione m/V di saccarosio	Peso specifico	Acqua totale
		g
20	1,07	87,2
25	1,09	84,0
30	1,11	80,8
35	1,13	77,6
40	1,14	74,4
45	1,16	71,3
50	1,18	68,0
55	1,20	64,9
60	1,22	61,6

Quindi 100 ml di sciroppo al 40 % p/V contengono 74.4 ml di acqua!!!

Pertanto:

$$74.4 - 3 \text{ ml (estratto fluido)} = 71.4 \text{ ml}$$

di acqua utilizzabile per disperdere il paraben ed i farmaci e poi in essa si dovranno solubilizzare 40 g di saccarosio.

Dissoluzione diretta: FORMULAZIONI IN VOLUME

ESEMPIO

Composizione:

Potassio solfoguaiacolato g 3 Solubilità 1:8 ----- 24 ml

Sodio Benzoato g 1 Solubilità 1:2 ----- 2 ml

Timo estratto fluido ml 3

Liquirizia estratto fluido ml 7

In 100 ml di veicolo al 50 % p/V di saccarosio

Concentrazione m/V di saccarosio	Peso specifico	Acqua totale
		g
20	1,07	87,2
25	1,09	84,0
30	1,11	80,8
35	1,13	77,6
40	1,14	74,4
45	1,16	71,3
50	1,18	68,0
55	1,20	64,9
60	1,22	61,6

Occorrono pertanto 68 ml di acqua totale

$$68 \text{ ml} - 10 \text{ ml (estratti)} = 58 \text{ ml}$$

per solubilizzare i farmaci, conservanti ed infine il saccarosio (50 g).

SCIROPPI FITOTERAPICI

Sono ottenuti diluendo uno o più estratti fluidi con un veicolo sciropposo, ad una concentrazione che normalmente non supera il 25%. Gli estratti fluidi sono molto utilizzati per il trattamento delle affezioni respiratorie, da soli o in combinazione con altri farmaci.

<p>Attività mucolitica</p> <p>Anice Edera Eucalipto Finocchio Liquirizia Menta Piantaggine Pino Poligala Tiglio</p> <p>Attività antitussiva</p> <p>Altea Anice Marrubio Tiglio Timo</p>	<p>Attività espettorante</p> <p>Anice Edera Eucalipto Finocchio Grindelia Liquirizia Marrubio Poligala Timo Verbasco</p> <p>Attività emolliente</p> <p>Altea Lichene islandico Liquirizia Malva Tiglio Verbasco</p>	<p>Attività balsamica</p> <p>Eucalipto Grindelia Pino</p>	<p>Nelle tossi irritative con origine dalla alte vie respiratorie</p> <p>Altea Lichene islandico Malva</p>
		<p>Attività spasmolitica</p> <p>Edera Eucalipto Marrubio Piantaggine Tiglio Timo</p> <p>Avvertenze: Anice verde e stellato Liquirizia Pino silvestre e mugo Poligala</p>	<p>Verbasco</p> <p>Attività antinfiammatoria</p> <p>Altea Liquirizia Malva Menta Poligala Spirea olmaria Verbasco</p> <p>Possono produrre reazioni allergiche e irritazioni. Possibili effetti corticoidi: limitarne l'uso a non più di 4-6 settimane. In caso di asma pericolo di broncospasmo; a forti dosi può dare convulsioni. Può esacerbare un'inflammatione gastrica.</p>

SCIROPPI PER LA CORREZIONE DEL GUSTO

Sciroppo di scorza di arancia (Ph. H. VI)

Sciroppo di limone (Ph. H. VI)

Sciroppo di lampone (Ph. H. VI)

Sciroppo di cacao (USP XXI)

SCIROPPI A PREPARAZIONE ESTEMPORANEA

Alcune specialità (per lo più antibiotici per uso pediatrico) sono formate da polveri o granulati ripartiti in contenitori, multidose o a dose singola, che forniscono uno sciroppo con la sola aggiunta di acqua da farsi prima dell'uso.

Spesso tra i componenti oltre ai dolcificanti e aromatizzanti, sono necessari: addensanti, bagnanti, antischiuma, ecc.

ATTENZIONE

**Conservare gli sciroppi in recipienti puliti e colmi:
minore è il volume di aria, minore è la possibilità di condensa
che possono favorire la crescita batterica**



www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it



Soluzioni alcooliche e idroalcooliche (Alcoliti)

Vantaggi dell'uso dell'alcool etilico come solvente o cosolvente rispetto all'acqua:

- Se il titolo in alcool è sufficiente, viene impedita la crescita di microrganismi
- Vengono rallentati i fenomeni idrolitici.

Vengono utilizzati anche per uso ESTERNO

Esempi:

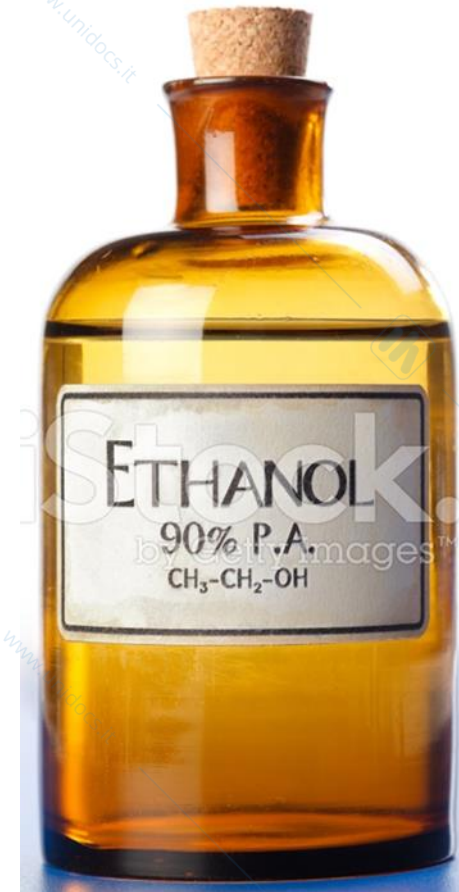
Iodio soluzione alcoolica (iodio 7% p/v e IK 5% p/v: Tintura di iodio)

Soluzione idroalcoolica di acido salicilico all'1-2%

Soluzione idroalcoolica di canfora al 10%

Alcool etilico

- ❑ Viene utilizzato come in miscela con acqua nella preparazione di soluzioni idroalcoliche.
- ❑ Può essere utilizzato come cosolvente in soluzioni acquose in miscela con altri solventi (glicoli e glicerina).
- ❑ Può avere azione conservante (da solo o in associazione con parabeni, benzoati, sorbati).
- ❑ Ha effetti farmacologici e tossicologici ben noti soprattutto nei bambini (Esempi limiti Età < 5 anni: 0,5%, 5/10 anni: 5%, > 12 anni: 10%).



GRADO ALCOLICO

Il **grado alcolico** è la concentrazione, espressa come percentuale in volume, dell'alcool etilico in una miscela acqua-alcool.

Titolo alcolico volumetrico (% in volume): Numero dei volumi di alcool contenuti in 100 volumi del liquido stesso, misurati a 20°C.

Titolo alcolico gravimetrico (% in peso): grammi di alcool per 100 grammi di liquido.

L'alcool etilico commerciale è costituito da una soluzione al 95 % in volume di alcool (95 ml di alcool etilico puro + 5 ml di acqua), pertanto, per ottenere una soluzione a concentrazione diversa, bisogna procedere alla diluizione della soluzione commerciale.

Per fare questo, usiamo il metodo delle diluizioni semplici, secondo il quale la quantità di soluto nella soluzione finale è uguale a quella della soluzione madre:

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

C_1 = concentrazione molare della soluzione più concentrata

C_2 = concentrazione molare della soluzione diluita

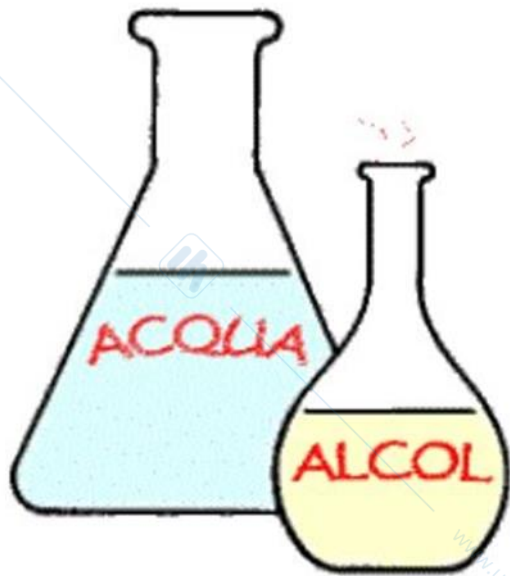
V_1 = volume della soluzione madre da prelevare per ottenere la soluzione diluita

V_2 = volume finale della soluzione diluita



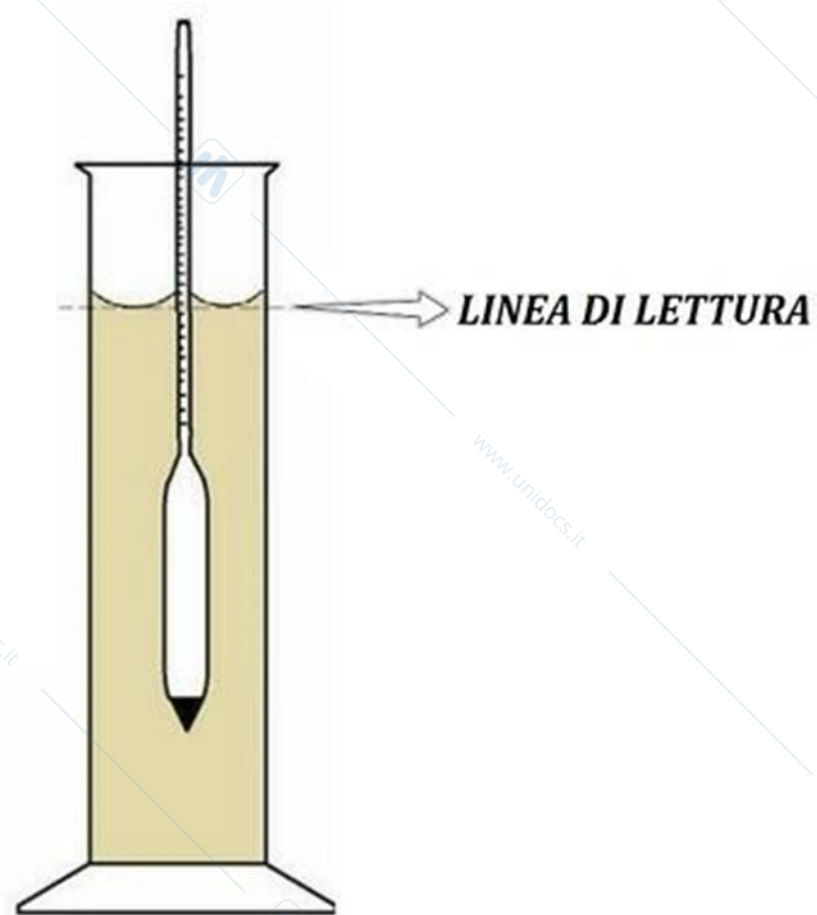
**Attenzione alla
contrazione volumetrica**

PREPARAZIONE A VOLUME PER OTTENERE 1 LITRO ALLA GRADAZIONE SPECIFICA (dosi espresse in mL)



Gradi	Alcol	Acqua
	96°	
90°	937	63
85°	885	115
80°	833	167
75°	781	219
70°	729	271
65°	677	323
60°	625	375
55°	573	427
50°	521	479
45°	469	531
40°	417	583
35°	365	635
30°	313	687
25°	260	740
20°	208	792
15°	156	844
10°	104	896
5°	52	948

ALCOLOMETRO CENTESIMALE



TABELLA

delle densità dei liquori alcoolici per ciascun grado dell'alcolometro centesimale.

GRADI dell'al- collo- metro	DENSITÀ	GRADI dell'al- collo- metro	DENSITÀ	GRADI dell'al- collo- metro	DENSITÀ	GRADI dell'al- collo- metro	DENSITÀ	GRADI dell'al- collo- metro	DENSITÀ
0	1,000	21	0,975	42	0,954	63	0,909	84	0,854
1	0,999	22	0,974	43	0,952	64	0,907	85	0,851
2	0,997	23	0,973	44	0,950	65	0,905	86	0,848
3	0,996	24	0,972	45	0,948	66	0,902	87	0,845
4	0,994	25	0,971	46	0,946	67	0,899	88	0,842
5	0,993	26	0,970	47	0,944	68	0,896	89	0,838
6	0,992	27	0,969	48	0,942	69	0,893	90	0,835
7	0,990	28	0,968	49	0,940	70	0,891	91	0,832
8	0,989	29	0,967	50	0,938	71	0,888	92	0,829
9	0,988	30	0,966	51	0,936	72	0,886	93	0,826
10	0,987	31	0,965	52	0,934	73	0,884	94	0,822
11	0,986	32	0,864	53	0,932	74	0,881	95	0,818
12	0,984	33	0,963	54	0,930	75	0,879	96	0,814
13	0,983	34	0,862	55	0,927	76	0,876	97	0,810
14	0,982	35	0,961	56	0,925	77	0,874	98	0,805
15	0,981	36	0,960	57	0,923	78	0,871	99	0,800
16	0,980	37	0,959	58	0,921	79	0,868	100	0,795
17	0,879	38	0,958	59	0,919	80	0,865		
18	0,978	39	0,957	60	0,917	81	0,863		
19	0,977	40	0,956	61	0,915	82	0,860		
20	0,976	41	0,955	62	0,912	83	0,857		

Tavole alcoolometriche nel Nuovo manuale del distillatore-liquorista - 1857

TABELLA DELLE DILUIZIONI DELL'ALCOL

GRADO ALCOLICO DA OTTENERE

	Grado alcolico iniziale									
	Diluzione v/v Volume di acqua da aggiungere a 100 volumi di alcol					Diluzione p/p Quantità in peso di acqua da aggiungere a 100 parti in peso di alcol				
	96	95	90	85	80	96	95	90	85	80
90	7,7	6,4				9,5	7,8			
85	14,7	13,3	6,6			18,2	16,3	7,9		
80	22,5	21,0	13,8	6,8		27,7	25,6	16,6	8,1	
75	31,1	29,5	21,9	14,5	7,2	38,4	36,2	26,3	17,1	8,2
70	40,9	39,2	31,1	23,1	15,4	50,4	48,0	37,9	27,3	17,7
65	52,0	50,2	41,5	33,0	24,7	64,2	61,6	50,0	39,0	28,6
60	64,9	63,0	53,7	44,5	35,4	80,1	77,3	64,4	52,4	41,1
55	80,1	78,0	67,9	57,9	48,1	98,8	95,7	81,4	68,3	55,7
50	98,2	95,9	84,7	73,9	63,0	121,2	117,7	101,7	87,1	73,1
45	120,1	117,6	105,3	93,3	81,4	148,2	144,2	126,5	109,1	94,4
40	147,2	144,5	130,8	117,3	104,0	181,8	177,2	157,1	138,3	120,7
35	181,9	178,7	163,3	148,0	132,9	224,5	219,3	196,1	174,5	154,1
30	227,7	224,1	206,2	188,6	171,1	281,1	274,4	247,7	222,3	198,3

Elisir

Sono soluzioni idroalcoliche limpide e dolcificate ed aromatizzate, usate come veicoli per somministrare particolari principi attivi.

Sono caratterizzati dalla presenza di alcool a basse concentrazioni come cosolvente accanto all'acqua, con l'aggiunta di dolcificanti e aromatizzanti pari al 30-40%.

Il rapporto acqua/etanolo è in genere 8/2, ma può essere variato in base alle esigenze e una parte di alcool può essere sostituita da glicerolo o glicole propilenico.

Rispetto agli sciroppi sono:

- meno viscosi,
- meno dolci, veicoli con maggiore potere solubilizzante.



ELISIR

medicati

non medicati



Componenti comunemente usati:

- **Acqua**
- **Alcool etilico**
- **Glicerina**
- **PEG**
- **Dolcificanti (se la concentrazione di etanolo è elevata si preferisce la saccarina al saccarosio per la maggiore solubilità in alcool)**
- **Aromatizzanti**
- **Coloranti**

MODALITA' DI PREPARAZIONE DEGLI ELISIR

- ✓ Si ripartiscono i componenti a seconda della loro preferenziale solubilità in acqua ed in alcool;
- ✓ Una volta ottenute le due soluzioni vanno miscelate sotto agitazione;
- ✓ L'eventuale aggiunta di sciroppo va fatta alla fase acquosa per evitare possibili precipitazioni.

Conservazione:

A causa dell'elevato contenuto di oli volatili e di alcol, gli elisir devono essere conservati in contenitori a chiusura ermetica al riparo dalla luce e del calore.

FORMULAZIONE DI ELISIR CON FARMACI SOLUBILI IN ACQUA

Sono formulati con poca quantità di alcool vista la buona solubilità in acqua dei farmaci.

L'utilizzo dell'alcool trova giustificazione nell'aumentata palabilità.

Esempio

Composizione:

Dipropilina	g	4
Alcool etilico	ml	10
Glicerina	ml	5
Estratto di arancio amaro	ml	5
Sorbitolo liquido	ml	20
Acqua depurata	ml	60

ELISIR CON FARMACI POCO SOLUBILI IN ACQUA

Il volume di alcool deve consentire la solubilizzazione del farmaco e non raggiungere valori che sarebbero poco tollerati dai pazienti.

Nel caso percentuali in volume del 20-30 % non fossero sufficienti a garantire la solubilità del farmaco si possono utilizzare polialcoli e PEG come cosolventi.

Il volume massimo di diluizione con acqua si può determinare aggiungendo goccia a goccia acqua distillata al farmaco solubilizzato in alcool e valutare il volume al quale la soluzione comincia ad intorbidirsi a causa della precipitazione di farmaco.

Esempio: ELISIR DI PARACETAMOLO

Il paracetamolo ha un solubilità in acqua molto bassa, pari a 1:70.
Pertanto, la massima concentrazione possibile su 100 ml sarebbe 1.4 % p/v.
Questo comporta che per arrivare a dosi efficaci di farmaco occorre somministrare volumi troppo grandi.
Pertanto è necessario utilizzare un veicolo nel quale il PA sia più solubile.
In alcool il paracetamolo è abbastanza solubile (1: 7).

<i>Paracetamolo</i> (g)	<i>Alcool per la</i> <i>dissoluzione</i> (ml)	<i>Acqua per la</i> <i>diluizione del veicolo</i> (ml)	<i>Grado alcolico</i>
1	10	90	10
2	15	85	15
3	20	80	20
4	30	70	30
5	40	60	40

Conc. richiesta



Le soluzioni oleose (Oleoliti)



Preparazioni ottenute dalla dissoluzione di medicinali in oli quali:

Olio di olive

Olio di mandorle dolci

Olio di arachidi

Vengono impiegate per uso:

Esterno, Orale, Parenterale (ipodermica e intramuscolare)

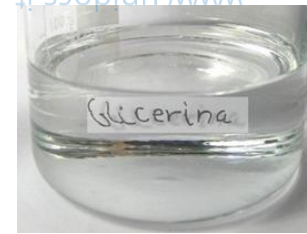
ESEMPI

- Soluzione concentrata di esteri del retinolo che opportunamente diluita si somministra in capsule per via orale,
- Gocce rinobalsamiche (per via nasale),
- Soluzione oleosa di acido salicilico (2-5%) per uso esterno.

Inconveniente:

Irrancidimento degli oli (autossidazione)

Le soluzioni gliceriche (Gliceriti)



Sono preparazioni farmaceutiche in cui la percentuale di glicerina è superiore al 50%.

E' un eccellente solvente per: tannini, fenolo e acido bórico.

Riduce l'azione caustica di alcuni composti (es. fenolo e iodio).

A causa della sua viscosità, le soluzioni in glicerina si preparano meglio operando a caldo.

ESEMPI:

Boroglicerina: antisettico (per uso esterno)

Soluzione glicerica di iodio (per uso esterno)

I gliceriti sono molto igroscopici e debbono essere conservati in recipienti ben chiusi



Data limite per l'utente Le N.B.P. indicano che, in assenza di informazioni circa la stabilità del preparato, la data limite di utilizzazione delle *formulazioni liquide* è di:

-30 giorni per le preparazioni che non contengono alcool o lo contengono in quantità inferiori al 25%.

-Per le preparazioni con alcool $>$ al 25% o preparazioni oleose la data limite è calcolata non oltre il 25% del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati, comunque non superiore a 6 mesi.

CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Controllo della quantità da dispensare ($\pm 10\%$)
- Controllo aspetto/verifica impurezze visibili
- Controllo confezionamento
- Verifica procedura di preparazione
- Saggio massa
- Diluibilità in acqua (per gocce)
- Determinazione densità
- Determinazione grado alcolico
- Determinazione pH
- Determinazione carica batterica

Preparazioni liquide per uso orale (praeparationes liquidae perorales)

Vengono somministrate non diluite o dopo diluizione, oppure preparate estemporaneamente da polveri, granulati o compresse. Il farmaco può esercitare un effetto locale sul tratto GI o può essere assorbito nel circolo sanguigno e esercitare un'azione sistemica.

I liquidi per uso orale sono forniti in contenitori:

- ✓ **multidose**
- ✓ **a dose unica**

Sono somministrati in:

- ✓ **volumi di 5 ml o multipli**
- ✓ **Piccoli volumi (gocce)**

Somministrazione: Ciascuna dose da contenitore multidose è somministrata mediante un dispositivo adatto a misurare il volume prescritto.

Esso è in genere un cucchiaino o una tazza per volumi di 5 ml o multipli oppure una siringa orale per altri volumi.

Le gocce orali vengono somministrate in piccoli volumi, per mezzo di un adatto dispositivo.

FUI XII ed.:

Preparazioni liquide per uso orale (praeparationes liquidae perorales)

Saggi previsti per le soluzioni:

- ✓ uniformità delle unità di dosaggio e uniformità di massa per le preparazioni a dose unica,
- ✓ dose e uniformità di dose di gocce orali,
- ✓ uniformità di massa delle dosi rilasciate da contenitore multidose.

Devono essere soddisfatti i seguenti test:

“Efficacia della conservazione antimicrobica”

“Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche”