

# LEGISLAZIONE FARMACEUTICA

## **DEFINIZIONI**

I termini *farmaco*, *medicinale* e *prodotto medicinale* sono stati usati nel tempo come sinonimi. Nelle direttive comunitarie si è invece preferito l'utilizzo del termine *medicinale* con cui si intende:

- Ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali;
- Ogni sostanza o associazione di sostanze che possano essere utilizzate sull'uomo o somministrategli per ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione *farmacologica, immunologica o metabolica* ovvero *stabilire una diagnosi medica*.

Ogni medicinale è costituito da *principi attivi* e da *eccipienti*, componenti inattivi del medicinale e privi di qualsivoglia azione farmacologica.

I medicinali sono distinguibili in:

### a. **Medicinali preparati in farmacia o Medicinali Galenici**

A loro volta suddivisi in *ospedalieri*, *magistrali* e *officinali* a seconda della tipologia di preparazione

- Un *preparato magistrale* o *formula magistrale* è una preparazione galenica allestita in base ad una specifica prescrizione medica per un determinato paziente: tecnicamente, anche le miscele, diluizioni, ripartizioni, ecc... sono considerate preparati magistrali ed eseguite per il singolo paziente in base all'apposita ricetta medica (quando necessario deve essere redatta secondo quanto previsto dalla L. 94/98);
- Una *preparazione officinale* o *formula officinale* è un medicinale preparato secondo le indicazioni di una Farmacopea dell'Unione Europea ed è destinato alla vendita diretta ai clienti dell'esercizio;
- Le preparazioni possono essere a loro volta *estemporanee* o *multiple* a seconda del numero di medicinali prodotti per lotto, sebbene il peso massimo complessivo di un lotto di preparati non possa superare i 3.000 g e deve tenere conto del periodo di validità del prodotto. In caso di preparati magistrali, se si effettua una *scala ridotta*, occorre documentare sulla base del numero di ricette mediche la quantità di preparazioni allestite, mentre nel caso di una formulazione officinale è possibile preparare anche delle scorte che comunque non devono superare il peso massimo di 3.000 g totali di prodotto;
- I medicinali preparati nella Farmacia Ospedaliera sono detti *medicinali ospedalieri* e sono farmaci *off label*: la farmacia ospedaliera opera direttamente per l'ospedale o per specifici pazienti con particolari esigenze (patologie rare o specifici dosaggi). Generalmente la farmacia ospedaliera allestisce preparazioni destinate ai soli pazienti dell'ospedale ed è l'ASL che paga il medicinale, non il paziente: possono essere allestite eccezionalmente anche per utenti esterni alla struttura cui viene però addebitato il costo della preparazione. Le preparazioni allestite possono riguardare anche prodotti di carattere generale (e.g. il gel per ecografia);

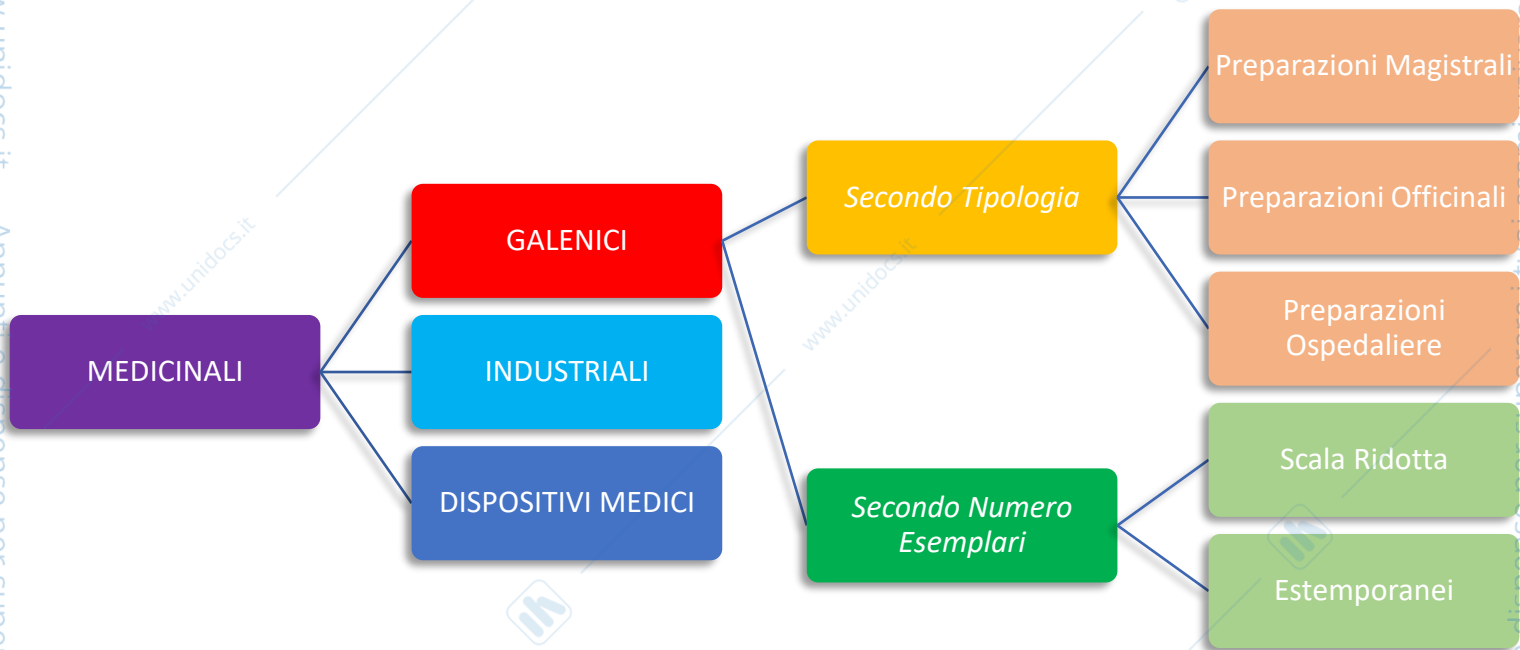
### b. **Medicinali di origine industriale**

Esistono due grandi tipologie di medicinali di origine industriale, la *specialità medicinale* ed

il *medicinale equivalente*: per quanto riguarda la specialità medicinale, non è più richiesto il nome di fantasia;

c. **Dispositivi medici**

Presentano marcatura CE, ripristinano alcune funzioni fisiologiche ma senza essere farmaci: *hanno valenza salutistica ma non sono medicinali*. Possono contenere anche prodotti attivi dal punto di vista farmacologico ma in dosi non terapeutiche oppure non contenerne affatto: integratori alimentari e valvole cardiache artificiali sono dispositivi medici.



**DALL'ART.32 DELLA COSTITUZIONE ALLA LEGGE N.833/1978**

Nei decenni successivi all'Unità d'Italia e fino al termine della Seconda Guerra Mondiale, la tutela della salute era intesa prevalentemente come *tutela della salute collettiva* con particolare attenzione ai profili della *vigilanza igienico-sanitaria*: la tutela della salute del *singolo cittadino* non era riconosciuta come bene pubblico.

I compiti pubblici attinenti all'igiene o polizia sanitaria erano racchiusi all'interno dei compiti di polizia locale e le funzioni pubbliche per la salute collettiva erano attribuite al *Ministero dell'Interno* e al suo apparato periferico: *prefetti, sottoprefetti e sindaci*.

**Art.32 Costituzione della Repubblica Italiana**

*"La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti"*.

L'introduzione di questo articolo cambia radicalmente l'approccio alla materia, introducendo il concetto di *salute come oggetto di tutela da parte della Repubblica*, mentre i precedenti interventi erano limitati alla previsione dell'obbligo statale di organizzare un unitario sistema assicurativo per la tutela della salute ma considerata in stretta correlazione alla qualità di lavoratore.

Il compito del livello centrale in sanità sta innanzitutto nel porre i principi fondamentali del sistema attraverso la legislazione per determinare gli obiettivi fondamentali di tutela della salute.

Sono stati quindi redatti i *LEA (Livelli Essenziali di Assistenza)*, costituiti dall'insieme delle attività, dei servizi e delle prestazioni che il SSN eroga gratuitamente o tramite la contribuzione di un ticket, a tutti i cittadini indipendentemente dal reddito e dal luogo di residenza.

Sono stati definiti a livello nazionale dal D.P.C.M. 29 Novembre 2001 ed entrati in vigore a partire dal 2002: la riforma del Titolo V della Costituzione ha poi previsto per le *Regioni* di poter utilizzare le proprie risorse per garantire servizi e prestazioni aggiuntive (mai inferiori) a quelle previste dai LEA, con conseguente possibilità di variazione dei LEA da regione a regione.

La legge di istituzione del SSN nel 1978 promosse per la prima volta il concetto di *"livelli di prestazioni sanitarie che devono essere garantite a tutti i cittadini"*, concetto ribadito e rafforzato nelle successive riforme.

I principi fondamentali con cui la Legge n. 833/1978 istituisce la nascita del SSN sono tre: *universalità, uguaglianza ed equità*.

- **Universalità:** estensione delle prestazioni sanitarie a tutta la popolazione, dato che con la legge 883/78, il concetto di salute non è solamente un bene individuale ma una risorsa della comunità.  
Per fare ciò, il SSN applica questo principio attraverso la promozione, il mantenimento ed il recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione con un'organizzazione capillare sul territorio nazionale attraverso le ASL, le Aziende Ospedaliere e strutture private convenzionata con il SSN: tutti garantiscono, in modo uniforme, i LEA alla popolazione;
- **Uguaglianza:** i cittadini devono accedere alle prestazioni del SSN senza distinzioni di condizioni individuali, sociali ed economiche. Ai cittadini che non appartengono alle categorie di esenzione è richiesto il pagamento di un ticket di entità variabile per singola prestazione prevista dai LEA;
- **Equità:** a tutti i cittadini deve essere garantita parità di accesso in rapporto ad uguali bisogni di salute. Questo è il principio fondamentale, ha il fine di superare le disuguaglianze di accesso dei cittadini alle prestazioni sanitarie e per la sua applicazione è necessario:
  - Garantire a tutti i cittadini qualità, efficienza, appropriatezza e trasparenza del servizio e, in particolare, delle prestazioni;
  - Fornire da parte del medico, infermiere e operatore sanitario, una comunicazione corretta sulla prestazione sanitaria necessaria per il cittadino e adeguata al suo grado di istruzione e comprensione.

Per permettere ai cittadini l'accesso alle prestazioni in regime di esenzione o di tariffa ridotta, esiste la *ricetta rossa del SSN*: il SSN fornisce i farmaci presenti in fascia A (medicinali che garantiscono la salute del cittadino) in maniera gratuita a patto della presentazione in farmacia della ricetta unificata SSN.

Il modulo unificato di ricetta SSN è *conforme* al modello ministeriale pubblicato nel Supplemento Ordinario alla G.U. n. 251 del 25.10.2004.

I farmaci inseriti nella fascia A sono considerati essenziali per curare malattie in fase acuta o malattie croniche e sono individuati in un elenco-prontuario predisposto dal Ministero della Salute



- **Nome del farmaco:** nome del medicinale griffato o del suo principio attivo, sulla base del quale il farmacista può offrire il medicinale più economico a scelta tra il brevettato e il generico;
- **Numero di confezioni:** 1 o 2 oppure secondo le eccezioni previste;
- **Quantità di farmaco:** quantità per singola dose o nella confezione se sono presenti in commercio più confezioni a dosaggi diversi.

Nella ricetta SSN sono prescrivibili solo due pezzi di un singolo medicinale o di due medicinali diversi ma fanno eccezione:

- **Farmaci per terapie croniche in pazienti con esenzione per patologia:** massimo 3 pezzi per 60 giorni di terapia;
- **Antibiotici iniettabili in confezione singola (monodose);**
- **Soluzioni iniettabili:** soluzioni come fisiologica e glucosata sono prescrivibili fino a 6 pezzi per ricetta.

In caso di prescrizione di medicinale generico, il medico è tenuto a scrivere il nome chimico generico del prodotto a meno che il paziente non sia già in terapia con un medicinale griffato: il farmacista ha la facoltà di erogare gratuitamente il farmaco generico o fornire il prodotto griffato, imputando al paziente il pagamento della differenza tra il costo del medicinale non generico e il prezzo medio della categoria di prodotto sulla lista di trasparenza, aggiornata mensilmente. In caso di scelta del prodotto griffato, il ticket da pagare dipenderà anche dalla fascia di reddito dell'utente.

L'Art. 13-bis D.L. n.179 18.10.2012, successivamente convertito in legge, modifica lo *Spending Review* impone al medico di indicare nella ricetta il nome del principio attivo oppure il nome di un farmaco contenente quello specifico principio attivo.

Il farmacista sarà vincolato alla spedizione del medicinale griffato al posto di quello generico nel caso in cui sia inserita in ricetta la *clausola di non sostituibilità* recante una sintetica motivazione oppure nel caso il prezzo del medicinale indicato abbia il medesimo prezzo di rimborso, fatto salvo diversa richiesta da parte del cliente.

### **RICETTA MEDICA**

La *ricetta medica* costituisce uno *strumento di tutela della salute pubblica*, evitando l'abuso nell'uso dei farmaci: non è necessaria per tutti i farmaci ed è necessaria in diverse forme a seconda della natura del medicinale.

Da un lato la ricetta consente di curarsi, dall'altro permette un controllo sull'accesso ai medicinali e per questo scopo è *soggetta a discipline diverse in funzione della pericolosità dei medicinali prescritti*.

- **Modalità di accesso al medicinale:** non è libera ma disciplinata da una serie di norme che evitano il libero commercio del farmaco e che delegano al farmacista il compito di dispensazione dello stesso (TULS Art. 122);
- **Evoluzione della professione del farmacista:** mentre negli anni precedenti risultava particolarmente importante la formulazione, con l'avvento delle preparazioni industriali essa sta passando in secondo piano rispetto alla dispensazione. Con l'introduzione

dell'*automedicazione*, il ruolo del farmacista risulta figura fondamentale come punto di riferimento dato che l'automedicazione avviene sempre e comunque all'interno della farmacia stessa;

- **Farmaco ed esercizi commerciali:** per i farmaci che non necessitano ricetta medica, è permessa la vendita in esercizi commerciali diversi dalla farmacia a patto che venga fatta preventiva comunicazione al Ministero della Salute e alla Regione di competenza (Art. 5 L. 248/96). Ad oggi esiste un'apertura nelle vendite con l'introduzione delle *farmacie online* e delle *parafarmacie*, strutture più limitate nella dispensazione ma con alle spalle sempre la presenza di un farmacista come figura professionale.

La ricetta medica è *l'espressione dell'intervento medico che definisce la diagnosi e la terapia da seguire*: secondo il D.Lgs. n.219 24.04.2006 la ricetta medica è l'ordinazione rilasciata da un professionista abilitato a prescrivere medicinali come *odontoiatri, medici, medici veterinari*.

Nell'ambito del SSN, la ricetta medica assume l'ulteriore significato, permettendo al paziente *di avere un medicinale gratuito o pagando solo una piccola percentuale del costo totale*.

Il SSN consente a tutti di potersi curare e di avere un'assistenza medica per cui la ricetta medica è:

- Certificazione del diritto alla prestazione farmaceutica in regime assistenziale;
- Autorizzazione che rende possibile l'esercizio del diritto da parte del paziente dato che solo previa esibizione della ricetta medica è possibile ritirare il medicinale.

La ricetta può essere di diversi tipi:

- Ricetta rossa:** stampata con codice a barre;
- Ricetta dematerializzata:** permette al farmacista di leggere in maniera elettronica tutti gli elementi, terapia inclusa, fornendo più garanzie ed evitando possibili errori;
- Ricetta Ministeriale a Ricalco**

*Ricetta "rossa" SSN – Ricetta dematerializzata – Ricetta Ministeriale a Ricalco (RMR)*

Dal 1993 il SSN rimborsa i farmaci appartenenti ad alcune classi del Prontuario Terapeutico Nazionale: le classi di rimborsabilità sono A, B, C, Cbis, Cnn e H.

- **Farmaci di fascia A:** sono farmaci essenziali e destinati al trattamento di patologie gravi e croniche, concessi gratuitamente dal SSN;
- **Farmaci di fascia B:** farmaci non essenziali ma di rilevante interesse terapeutico, parzialmente rimborsati dal SSN. Questa fascia è stata abolita dalla Legge n. 338 del 2000;

- **Farmaci di fascia C:** sono farmaci utilizzati per patologie di importanza minore o di lieve entità, non concedibili dal SSN e a carico del cittadino, diversi da quelli presenti in fascia A ed ex-fascia B;
- **Farmaci di fascia Cbis:** sono farmaci di automedicazione (OTC) distinti da quelli della classe A e C, prodotti dalle aziende come medicinali di automedicazione e che devono comunque sottostare a precise indicazioni sulla sicurezza d'uso (basso dosaggio, farmacocinetica certa, non iniettabili, ecc...);
- **Farmaci di classe Cnn:** farmaci la cui rimborsabilità è in fase di valutazione (Art.12, c.5, D.Lgs. del 13.09.2012 e convertito in legge n.189 del 08.11.2012);
- **Farmaci di classe H:** farmaci utilizzabili solo in ambito ospedaliero e reperibili solo nelle farmacie ospedaliere (ad esempio farmaci innovativi e molto costosi). Per facilitare i pazienti, questi medicinali sono stati inseriti in un sistema di dispensazione **DPC (Dispensazione Per Conto)**: questo permette alle farmacie che aderiscono al progetto di avere un piccolo stock di farmaci ad uso ospedaliero o di poter ritirare le ricette per questa tipologia di medicinali e, a fronte di un ordinativo, averle in farmacia. Questo sistema conduce ad una maggiore *praticità* per il cittadino ed un notevole *risparmio* per lo Stato che può acquistare direttamente dall'azienda produttrice invece che dal grossista, permettendo di fatto un abbassamento del costo del medicinale e un risparmio nella spesa pubblica.

Dal punto di vista della tipologia di prescrivibilità, i medicinali sono suddivisi in cinque categorie:

- a. **Medicinali senza obbligo di ricetta:** medicinali che sulla confezione riportano la dicitura "medicinale da automedicazione" o "medicinale senza obbligo di prescrizione";
- b. **Medicinali soggetti a prescrizione medica:** la vendita può avvenire per più volte tramite *ricetta ripetibile (RR)*;
- c. **Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta:** prescrivibili solo tramite *ricetta non ripetibile (RNR)*, che viene trattenuta dal farmacista;
- d. **Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale:** sono stupefacenti che, a seconda della classe di appartenenza, richiedono una ricetta diversa;
- e. **Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa:** sono medicinali la cui prescrizione avviene in base al piano terapeutico e possono essere DPC. Talvolta la ricetta sul piano terapeutico può essere dispensata anche dal medico di base.

Quando si stabilisce il regime legale di dispensazione occorre tener conto in base alle *caratteristiche del principio attivo, indicazione terapeutica, dosaggio e vie di somministrazione*.

La fornitura dei medicinali è disciplinata dal D.Lgs. n. 219 del 24 Aprile 2006 mentre per l'allestimento dei medicinali in farmacia rimane in vigore il TULS (Testo Unico sulle Leggi Sanitarie).

### Medicinali senza obbligo di ricetta

I medicinali senza obbligo di ricetta medica (automedicazione) sono suddivisi in due categorie:

- **Senza Obbligo di Prescrizione (SOP):** devono riportare la dicitura "Medicinale non soggetto a prescrizione medica". Possono essere acquistati su suggerimento del farmacista;
- **Over The Counter (OTC):** sono i comuni farmaci da banco e che possono essere oggetto di pubblicità verso la clientela. Devono recare la dicitura "Medicinale di automedicazione".



Sono medicinali che, sia per la composizione che per l'obiettivo terapeutico, possono essere utilizzati senza l'intervento di un medico per la diagnosi e per il trattamento di disturbi passeggeri o di lieve entità (sebbene questa dizione sia scomparsa: D.Lgs. 539/92 Art.3, oggi sostituito da D.Lgs. 219/06 Art.115): sui SOP e OTC, il farmacista può dare consigli.



Questi medicinali devono riportare l'apposito logo circolare e la relativa dicitura di "Medicinale di automedicazione" o di "Medicinale non soggetto a prescrizione medica" (v. figure).



### Consegna di medicinali senza la ricetta

In alcuni casi è previsto che il farmacista possa vendere un medicinale che richieda ricetta medica senza che il paziente la presenti: il D.Lgs. 274/2007 ha previsto che fossero specificate le condizioni che permettessero la dispensazione senza apposita ricetta di taluni medicinali.

Il D.M. 31.03.2008, pubblicato in G.U. n.86 11.04.2008 sono state determinate le indicazioni richieste che sono poi risultate effettive a partire dal 11.05.2008; in questo modo il farmacista può, in caso di estrema necessità ed urgenza, consegnare al cliente che ne faccia richiesta un medicinale assoggettato a RR o RNR a patto che siano soddisfatte una o più condizioni:

- **Patologia cronica:** dispensazioni di formulazioni iniettabili solo in caso di paziente diabetico insulinodipendente;
- **Necessità di non interrompere il trattamento terapeutico:** dispensazione di iniettabili solo in caso di terapia antibiotica in corso;
- **Prosecuzione della terapia in seguito a dimissione ospedaliera.**

Per ciascuna delle condizioni predette è necessario che risultino elementi che ne provino la sussistenza: il farmacista deve redigere un registro secondo alcune modalità

- *Uso di una pagina per ogni singola consegna;*
- *Numerazione, apposizione di timbro e sigla per ogni pagina;*
- *Compilazione della pagina con indicazione della data, iniziali del paziente e dati relativi al medicinale consegnato;*
- *Contrassegno dei campi relativi al motivo della richiesta;*
- *Sottoscrizione da parte del paziente della dichiarazione di responsabilità nei casi previsti dalla legge ed acclusione della copia della sottoscrizione alla specifica pagina del registro;*

- *Copia della pagina del registro farà da scheda da inoltrare al medico curante che deve essere messo al corrente dell'avvenuta dispensazione.*

Ad ogni modo, il farmacista non può mai dispensare senza ricetta i seguenti medicinali:

- *Medicinali stupefacenti di cui al D.P.R. 309/1990;*
- *Medicinali con onere a carico del SSN;*
- *Medicinali assoggettati a prescrizione medica limitativa (medicinali dispensabili solo su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti).*

### **Medicinali soggetti a prescrizione medica**

Sono farmaci che devono essere prescritti dal medico a causa di diversi motivi:

- *Se non usati sotto controllo medico possono presentare un **pericolo**, direttamente o indirettamente, anche in **condizioni normali di utilizzo**;*
- *Sono usati spesso ed in larga misura in **condizioni anormali di utilizzo**, andando a costituire un **rischio per la salute**;*
- *Contengono **sostanze o preparazioni di sostanze** di cui non si conoscono approfonditamente le **attività o gli effetti secondari**. La tipologia di ricetta richiesta può variare nel tempo;*
- *Sono destinati a somministrazione per **via parenterale**, fatto salve le eccezioni stabilite dal Ministero della Salute su indicazione o previa consultazione dell'AIFA.*

I medicinali soggetti a prescrizione medica devono riportare sull'esterno della confezione la dicitura "*da vendersi dietro presentazione di ricetta medica*".

La ricetta necessaria per questo tipo di medicinale è la *ricetta ripetibile (RR) fino a 10 volte in 6 mesi*: deve riportare *timbro, firma del medico e data di prescrizione* pena la mancata dispensazione del farmaco.

Si tratta di una ricetta "bianca" e se viene riportata come quantità "una confezione", risulta allora ripetibile per un massimo di 10 volte nei successivi 6 mesi; se la quantità indicata è diversa da uno, allora la ricetta non è più ripetibile e, in caso di necessità, il paziente deve richiedere una nuova ricetta al medico.

È soggetta al D.Lgs. 219/06 Art.88 e può essere utilizzata per tutte le sostanze appartenenti alla *Tabella 4 della F.U.I.* oltre ad alcuni *stupefacenti* facenti parte della *sezione E*: sono gli stupefacenti meno pericolosi e con dosaggio più basso per cui la relativa dispensazione risulta più semplice.

Gli stupefacenti appartengono alla *Tabella 7 della F.U.I.*, a sua volta divisa in altre sottotabelle (*I, II, III, IV e V*): le sottotabelle I, II, III e IV contengono le sostanze soggette ad abuso (I e III più gravi, II e IV meno gravi). La sottotabella V è detta *Tabella dei medicinali* ed è a sua volta suddivisa in cinque sezioni (A, B, C, D, E) a seconda dell'effetto, della dose e della possibilità di dare dipendenza e ordinati in regime di dispensazione via via più semplice: la ricetta ripetibile per le *sostanze ad azione stupefacente* ha la validità di "*3 dispensazioni massime in 30 giorni*".

Le caratteristiche della RR sono:

- **Obblighi del medico**
  - Data, timbro e firma: il medico deve essere sempre identificabile;
  - Possibilità di modificare per iscritto il numero delle spedizioni o la data di validità, in senso estensivo o limitativo;
  - In caso di modifica della validità, non è possibile modificare il numero delle confezioni;
- **Obblighi del farmacista**
  - Data, prezzo e timbro al momento della spedizione;
  - La ricetta, proprietà del paziente, viene restituita anche se non più spedibile e non può essere ritirata nemmeno se scaduta;
- **Validità:** 10 volte in 6 mesi per i preparati industriali e magistrali, 3 volte in 30 giorni per medicinali stupefacenti (*Tabella dei Medicinali, sezione E; D.P.R. 309/90*);
- **Limite di prescrizione:** massimo 10 spedizioni salvo diversa indicazione del medico oppure 3 volte in caso di stupefacenti. In caso di *numero di confezioni superiori all'unità, si esclude la ripetibilità*;
- **Conservazione:** in caso di preparati galenici, deve essere conservata copia della ricetta per sei mesi (deve essere riportato nelle note legislative sul foglio di lavoro).

Per quanto riguarda invece le *ricette magistrali*, esse devono necessariamente riportare:

- **Nome e cognome del paziente:** obbligatorio quando la preparazione contiene sostanze soggette a scarico (*D.P.R. 309/90*);
- **Posologia:** obbligatoria quando il preparato contiene sostanze potenzialmente tossiche. Si richiede l'assunzione di responsabilità quando il dosaggio *pro-dose* o *pro die* sia superiore a quelli riportati in *Tabella 8 della F.U.I.* ed il farmacista deve riportarlo in etichetta (*Art. 37 TULS*);
- **Composizione quali-quantitativa** completa almeno di tutti i principi attivi;
- **Forma farmaceutica.**

N.B.: il Consiglio di Stato, con *Sentenza n. 5574/09* ha affermato che l'obbligo del farmacista di annotare sulle ricette spedite la data di spedizione ed il prezzo praticato previsto da *R.D. 1706/1938 Art. 37* si riferisce *esclusivamente alle ricette galeniche*.

Sono previste delle sanzioni in caso di errori nella dispensazione di farmaci con RR:

- **Sanzioni per il medico:** il medico che ha prescritto la RR non è sanzionato né amministrativamente né penalmente;
- **Sanzioni per il farmacista:**
  - Vendita senza ricetta: sanzione amministrativa da € 300,00 a € 1.800,00;
  - Vendita oltre la data di validità o non osservando le disposizioni sulla validità o senza applicazione del timbro attestante la vendita del prodotto: sanzione amministrativa da € 200,00 a € 1.200,00;
  - Assenza del prezzo praticato o della data di spedizione sulla ricetta o vendita con ricetta priva della firma del medico: sanzione amministrativa pecuniaria;

- Vendita di sostanze appartenenti alla *Tabella 2, sezione E* senza ricetta o con ricetta non regolare: ammenda da € 100,00 a € 600,00.

### **Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta**

I medicinali che rientrano in questa categoria, presentano problematiche peculiari:

- Medicinali con potenziali rischi di tossicità acuta o cronica o di assuefazione e tolleranza con conseguente possibilità di abuso da parte del paziente o che comunque possono comportare rischi molto elevati per la salute;
- Medicinali iscritti nelle *Tablette 3 e 5 della F.U.I.*, sostanze stupefacenti appartenenti alla *Tabella dei Medicinali sez. B, C, D* e preparati allestiti in farmacia contenenti sostanze soggette alle leggi sul doping. Fanno eccezione le preparazioni ad uso topico contenenti principi attivi delle classi *“agenti diuretici e mascheranti”* e *“stimolanti”* e le preparazioni contenenti alcol quale unica sostanza vietata per doping che necessitano di RR.

Questi medicinali devono riportare la dicitura *“da dispensare con ricetta medica da rinnovare volta per volta”* ed il farmacista deve prestare massima attenzione a due specifiche classi di sostanze:

- **Sostanze dopanti**

La ricetta medica deve essere conservata per 6 mesi dal momento in cui avviene la trasmissione al Ministero della Salute di tutte le sostanze utilizzate in ambito galenico: le sostanze dopanti richiedono RNR ma ciò non dipende unicamente dal tipo di sostanza utilizzata. Il paziente deve essere messo a conoscenza del rischio doping ed infatti questi medicinali devono essere contrassegnati sulla confezione con apposito simbolo: tutte le informazioni sulle sostanze dopanti possono essere reperite sul sito del Ministero della Salute.

La RNR è necessaria per la prescrizione estemporanea di principi attivi, come *“stimolanti, anabolizzanti e androgeni”*, di cui alla Legge 376/2000: fanno eccezione preparati ad uso topico contenenti principi attivi delle classi *“diuretici ed agenti mascheranti”* e *“stimolanti”* e delle preparazioni contenenti alcool che necessitano di RR.

L'etichetta del preparato magistrale deve contenere una *“avvertenza speciale”* ed il farmacista è tenuto, entro il 31 Gennaio di ogni anno, a trasmettere al Ministero i dati sulle quantità di farmaco utilizzati.

- **Sostanze velenose**

Il farmacista può trovarsi a vendere una sostanza chimica tal quale, anche in quantità consistente, solo se il cliente è persona conosciuta e si sa che ne farà un utilizzo adeguato: questo è valido anche per le sostanze tossiche, sebbene risulti un'attività marginale.

Il farmacista deve compilare un apposito registro ed annotare la quantità delle sostanze vendute ed il nome dell'acquirente. In questi casi la ricetta è di tipo RNR e deve essere redatta con criteri specifici:

- *Dosi di veleno riportate in ricetta in tutte lettere;*
- *Controllo delle dosi secondo F.U.I. (Tabella 8) ed eventuale assunzione di responsabilità da parte del medico;*
- *Nota sulla generalità dell'acquirente (maggiore di 16 anni – C.P. Art. 730) e consegna, su richiesta, di copia della ricetta al paziente.*

Come per la RR, anche la RNR deve riportare determinate specifiche:

- **Validità:** 30 giorni dalla data di compilazione se relativa a preparati di origine magistrale o industriale, 30 giorni per le sostanze contenenti stupefacenti;
- **Limite di prescrizione:** salvo casi specifici, nessun limite di prescrizione. La quantità può essere dispensabile in una volta salvo casi di consegna frazionata;
- **Conservazione:** la ricetta deve essere conservata in originale dal farmacista per 6 mesi se non è consegnata all'autorità competente per il rimborso, per 2 anni se invece è necessaria per le operazioni di scarico. In caso di sostanze dopanti la ricetta è conservata per sei mesi a partire dal 31 Gennaio dell'anno in cui viene effettuata la trasmissione dei dati;
- **Obblighi del medico**
  - Apposizione di data, firma, timbro: il medico deve essere sempre identificabile;
  - In caso di preparati industriali è necessario il codice fiscale del paziente (*N.B.: con nota del 11.07.2006, il Ministero della Salute ha precisato che il codice fiscale è obbligatorio laddove il paziente non voglia far comparire il proprio nome e cognome*);
  - In caso di preparati magistrali deve essere riportato nome e cognome del paziente e posologia;
  - Il medico non è tenuto a redigere le RNR in doppio esemplare se il medicinale stupefacente a scarico è rimborsabile dal SSN e il farmacista utilizzerà come documento giustificativo una copia della prescrizione;
- **Obblighi del farmacista**
  - Il farmacista appone data e prezzo (in caso di stupefacenti *Tabella 2, Sezioni B e C* è necessario apporre anche il timbro);
  - La ricetta è trattenuta e conservata in farmacia per 6 mesi;
- **Preparati magistrali con sostanze velenose**
  - Le dosi devono essere scritte in lettere e, all'atto della consegna, deve essere trascritto nome e cognome dell'acquirente in calce alla ricetta;
  - Vietata ai minori di 16 anni (Art. 730 C.P.);
  - Nella dispensazione di preparazioni magistrali estemporanee contenenti una o più sostanze velenose e prescrivibili solo con RNR, all'atto della consegna il farmacista deve trascrivere, su semplice dichiarazione dell'acquirente, nome e cognome e indirizzo dello stesso.

### **SOSTANZE AD AZIONE STUPEFACENTE**

La *Tabella 7 della F.U.I.* contiene un elenco dei prodotti ad azione stupefacente psicotropa: è una tabella che si è evoluta nel corso degli anni ed è in continua evoluzione.

A differenza delle RNR tradizionali, la ricetta medica per medicinali ad azione stupefacente deve essere trattenuta e conservata per 2 anni.

Il termine "stupefacente" indica quella sostanza *il cui uso o abuso determina assuefazione, dipendenza fisica e/o psichica e tossicomania nell'individuo che li assume anche senza necessità terapeutica*: per quanto riguarda la normativa relativa alla vendita di tali sostanze, occorre fare importante menzione del D.Lgs. n. 219/06 Art.90.

In questa normativa è importante fare attenzione ed individuare contenuti di diversa origine:

- **Contenuto tecnico:** permette di regolamentare tutte le attività relative all'uso terapeutico;
- **Contenuto sociale:** riguarda tutti gli aspetti relativi all'uso voluttuario;
- **Contenuto repressivo:** permette di definire le pene in caso di illecito.

A livello ministeriale esiste un apposito ufficio deputato al monitoraggio della normativa sull'uso di queste sostanze, l'UCS (*Ufficio Centrale Stupefacenti*).

Il Codice Penale stabilisce pene detentive e ammende per chi esegue su un individuo -anche consenziente- trattamenti atti a sopprimere la coscienza e la volontà, per chi è colto in stato di grave alterazione psichica provocata da abuso di sostanze stupefacenti e per chiunque somministri sostanze velenose e stupefacenti a minori di 16, anche sotto prescrizione medica.

La Legge n. 685 del 22.12.1975 ha elevato a 18 anni l'età minima dell'acquirente per medicinali stupefacenti o ad azione psicotropa: per medicinali stupefacenti si intendono tutti i medicinali appartenenti ad una delle sezioni della *Tabella dei Medicinali (ex Tabella II del D.P.R. 309/90)*.

La Legge n. 49/2006 e il D.M. 18.04.2007 hanno profondamente modificato la classificazione dei medicinali stupefacenti e, su questa base, introdotto nuove modalità di prescrizione rispetto alla normativa precedente modificando:

- il tipo di ricettario da utilizzare;
- tempi di conservazione delle prescrizioni;
- ulteriori disposizioni in merito ai registri e ai buoni di acquisto.

Sui medicinali stupefacenti, non solo è normata la procedura di dispensazione, ma ogni fase dall'ordinazione allo smaltimento alla scadenza: in caso di errori e mancanze si può finire nel penale.

Da un punto di vista cronologico e di importanza, occorre ricordare alcune importanti leggi e i loro punti salienti.

### **Decreto del Presidente della Repubblica n. 309/90**

*“Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e delle sostanze psicotrope”.*

In questo decreto, all' articolo 13, è definito la classificazione degli stupefacenti: le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte a vigilanza e controllo dal Ministero della Salute sono raggruppate in sei tabelle:

- *Tabella I*
  - Oppio e materiali da cui possono essere ottenute le sostanze oppiacee naturali;
  - Alcaloidi ad azione narcotico-analgescia;
  - Foglie di coca ed alcaloidi ad azione eccitante sul SNC;
  - Sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante sul SNC;
  - Ogni altra sostanza che determini azione sul SNC e determini dipendenza fisica o psichica di ordine superiore o pari alle precedenti;
  - Indolici che abbiano effetti allucinogeni o possano provocare distorsioni sensoriali;
  - Tetraidrocannabinoli ed analoghi;

- Ogni altra sostanza, naturale o sintetica, che possa provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali;
- *Tabella II*: cannabis;
- *Tabella III*: barbiturici;
- *Tabella IV*: sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza psichica o fisica di intensità e gravità minori di quelli riportati nelle Tabelle I e III;
- *Tabella V*;
- *Tabella VI*: prodotti ad azione ansiolitica, antidepressiva o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e altra possibilità di farmacodipendenza.

### **Legge 12/2001**

*“Norme per agevolare l’impiego di farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore”*

Facilita l’accesso ai medicinali oppiacei ad attività analgesica necessari al trattamento dei pazienti affetti da dolore.

Ha previsto l’introduzione dell’allegato III-bis che agevola la prescrizione e la dispensazione di alcune sostanze:

- *Buprenorfina*;
- *Codeina*;
- *Diidrocodeina*;
- *Fentanyl*;
- *Idrocodone*;
- *Idromorfone*;
- *Metadone*;
- *Morfina*;
- *Ossicodone*;
- *Ossimorfone*.

### **Legge 49/2006 o “Legge Fini-Giovanardi”**

Questa legge porta all’equiparazione di droghe leggere e pesanti e, in funzione di ciò, si ha uno stravolgimento nell’organizzazione delle tabelle degli stupefacenti esistenti.

Gli scopi di questa legge sono volte al recupero dei tossicodipendenti, alla rivisitazione del regime sanzionatorio e adeguamento della disciplina sui medicinali.

Le violazioni sanzionate con *pena pecuniaria* sono state depenalizzate e costituiscono *illeciti amministrativi* mentre quelle sanzionate con *pena detentiva* rimangono a *carattere penale*.

Sono introdotte modifiche importanti riguardo alle modalità con cui queste sostanze devono essere prescritte dai medici: è introdotto un nuovo tipo di ricettario basato su un modello di tipo ministeriale che si è evoluto col tempo.

Alcuni punti salienti della normativa:

- **Art.13:** le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza e al controllo del Ministero della Salute sono raggruppate, in conformità all'**Art.14**, in due tabelle allegate al testo unico. Il Ministero della Salute stabilisce con proprio decreto il completamento e l'aggiornamento delle tabelle;
- **Art.40:** il Ministero della Salute, nel rispetto delle normative comunitarie, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, determina, in rapporto alla loro composizione, indicazione terapeutica e posologia, le confezioni dei medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope che possono essere messe in commercio e individua, in applicazione dei criteri di cui all'**Art.14**, la sezione della **Tabella II** in cui collocare il medicinale stesso;
- **Tabella I:** tutte le sostanze stupefacenti o psicotrope suscettibili di abuso. Comprende sostanze dell'*ex-Tabella I*, tutte le sostanze della *ex-Tabella III* ed alcune della *ex-Tabella IV*. Sono esempi: *amfetamina, LSD, benzilmorfina, morfina, cocaina, petidina, destroamfetamina, propiram, difenossina, tebaina, diidromorfina, eroina, flunitrazepam, isometadone*;
- **Tabella II:** tutti i *principi attivi dei medicinali* (comprese alcune sostanze già inserite nella *Tabella I*) e suddivise in cinque *sezioni (A, B, C, D, E)*, ordinate per gravità decrescente di induzione alla dipendenza: i medicinali inclusi nelle tabelle richiedono una differente tipologia di ricetta medica a seconda della sezione nella quale sono inseriti.  
*Le sostanze stupefacenti devono essere conservate in un armadietto chiuso a chiave diverso da quello dei veleni.*

#### **Decreto Legge n.36 20 Marzo 2014**

Dopo otto anni dalla promulgazione della Fini-Giovanardi, la Corte Costituzionale dichiara la legge "incostituzionale": questa sentenza causa l'abrogazione di alcune sezioni della legge tra cui parte dell'**Art.4** dove sono riportate le indicazioni per la redazione delle *Tabelle I e II*.

Di conseguenza sarebbero state reintrodotte le *Tabelle I-VI* e tutta la legislazione successiva alla Fini-Giovanardi e relativa al DPR 309/90 sarebbe risultata priva di riferimenti normativi per esistere: a tempo di record è stata quindi emanato il D.L. in oggetto per colmare le lacune legislative.

Non sono state reintrodotte le *Tabelle I e II* per rispettare le indicazioni della sentenza per l'equiparazione di droghe pesanti e leggere ma è stata fatta una rigida distinzione tra le *sostanze stupefacenti suscettibili d'abuso* e le *sostanze stupefacenti utilizzate nella produzione di farmaci*: sono state quindi introdotte le *Tabelle I-IV* per le sostanze d'abuso e la *Tabella dei Medicinali* per gli stupefacenti ad utilizzo farmacologico.

La suddivisione rimane pressappoco come prima: la *ex-Tabella I* è suddivisa nelle *Tabelle I-IV* e la *ex-Tabella II* diventa *Tabella dei Medicinali*, suddivisa in sezioni da A ad E.

Le attuali tabelle per la classificazione degli stupefacenti sono:

- **Tabella I**
  - oppio e derivati oppiacei (morfina, eroina, metadone, ecc...);
  - foglie di coca e derivati;
  - amfetamina e derivati amfetaminici (ecstasy, designer drugs);
  - allucinogeni (LSD, mescalina, psilocibina, fenciclidina, ketamina, ecc...);
- **Tabella II:** cannabis;
- **Tabella III:** barbiturici;
- **Tabella IV:** benzodiazepine;
- **Tabella dei medicinali:** qui rientrano le sostanze stupefacenti o psicotrope con attività farmacologica e usate in terapia con le relative preparazioni farmaceutiche. Questa tabella è suddivisa in cinque sezioni (A, B, C, D, E) dove si ha una classificazione dei medicinali, ordinati in sequenza decrescente per potenziale d'abuso e dove è inserito anche il regime di dispensazione.  
In questa tabella rientrano:
  - Medicinali a base di morfina e sostanze analgesiche oppiacee;
  - Medicinali di origine vegetale a base di cannabis;
  - Barbiturici;
  - Benzodiazepine (diazepam, flunitrazepam, lorazepam, ecc...).

I medicinali contrassegnati da \*\* costituiscono l'Allegato III-bis del testo unico (D.M. 28.04.2007), mentre le pene per i reati connessi alle sostanze delle *Tabelle I e III* risultano maggiori rispetto alle pene relative ai reati concernenti le sostanze delle *Tabelle II e IV*.

Dal punto di vista della dispensazione, è cambiato poco o nulla, in quanto non ci si riferisce più, ad esempio, alla *Tabella V, Sezione E* quanto invece alla *Tabella dei medicinali, Sezione E*.

Riassumendo, il D.L. n. 36 del 20.03.2014 apporta alcune modifiche al Testo Unico sugli stupefacenti (D.P.R. 309/90) a seguito della sentenza 32/2014 della Corte Costituzionale che ripristina il sistema sanzionatorio collegato agli illeciti relativi alle sostanze stupefacenti e psicotrope racchiuse nelle quattro tabelle (I e III sanzioni maggiori, II e IV sanzioni minori).

Per quanto riguarda invece i medicinali, è stata istituita apposita tabella che consente la continuità di produzione, prescrizione, distribuzione e dispensazione dei medicinali a base di sostanze stupefacenti e psicotrope, con particolare riferimento alle prescrizioni dei medicinali per la terapia del dolore e di quelli impiegati in corso di trattamento per la disassuefazione dagli stati di dipendenza.

Le modalità di dispensazione rimangono invariate per tutte le terapie a base di stupefacenti così come rimangono invariate le modalità di gestione dei medicinali da parte degli operatori del settore farmaceutico.

### Dispensazione dei medicinali ad azione stupefacente

L'appartenenza alle diverse sezioni della Tabella dei Medicinali decreta la tipologia di ricetta richiesta.

- **Sezione A:** sostanze ad azione breve e non in associazione con farmaci di origine industriale. È necessaria la *ricetta ministeriale a ricalco in triplice copia (RMR)*, valida anche per le sostanze incluse nell'*Allegato III-bis*;
- **Sezione B:** sostanze ad azione lunga o intermedia e non in associazione. È necessaria la *ricetta non ripetibile (RNR)*;
- **Sezioni C e D:** per la dispensazione è necessaria una *ricetta non ripetibile (RNR)*;
- **Sezione E:** necessità di RR per la dispensazione.

### RICETTA MINISTERIALE A RICALCO (RMR)

La *ricetta ministeriale a ricalco (RMR)* è un ricettario specifico per la prescrizione di farmaci appartenenti alla **Sezione A** e analgesici oppiacei dell'*allegato III-bis* ed esiste in una versione a *triplice* e *duplice copia*: la differenza nel numero di copie dipende esclusivamente dal fatto che un medicinale venga fornito in regime SSN (*RMR triplice copia*) o non in regime SSN (*RMR duplice copia*).

La ricetta è di colore rosso (da non confondere con la "ricetta rossa SSN") e nel 2006 ha sostituito la *ricetta ministeriale*

*speciale*.

Nella spedizione di una ricetta RMR in triplice copia, il farmacista trattiene due copie della stessa e lascia una copia al paziente come giustificativo della detenzione dello stupefacente: il farmacista provvede in seguito ad inviare una delle due copie trattenute al SSN.

Alcune caratteristiche della RMR:

- **Validità:** 30 giorni;
- **Durata terapia:** 30 giorni escluso il giorno di redazione della ricetta;
- **Numero di medicinali prescrivibili:** un medicinale se incluso nella Sezione A, due medicinali o due dosaggi diversi del solito prodotto in caso appartenenti all'*allegato III-bis*;
- **Destinazione delle copie in regime SSN:**
  - Paziente;
  - Farmacista;
  - SSN;
- **Destinazione copie non in regime SSN:**
  - Paziente;
  - Farmacista;

- **Obblighi del medico:**
  - a. Nome e cognome dell'assistito;
  - b. Dose prescritta, posologia e modo di somministrazione: non più di un medicinale per una terapia di durata non superiore a 30 giorni. Se i medicinali sono già presenti nell'allegato III-bis sono prescrivibile due medicinali diversi o lo stesso medicinale in due dosaggi diversi per una cura di durata non superiore a 30 giorni;
  - c. Indirizzo e numero di telefono professionale del medico;
  - d. Data e firma del medico;
  - e. Timbro del medico;
- **Obblighi del farmacista:**
  - a. Acquirente deve essere maggiorenne e non manifestatamente infermo di mente;
  - b. Annotazione del documento di riconoscimento annotando le generalità sulla ricetta;
  - c. Apposizione di data di spedizione, timbro della farmacia e prezzo praticato;
  - d. Trascrizione sul *registro entrata ed uscita*;
  - e. Conservazione della ricetta per due anni dalla data dell'ultima registrazione sul registro di entrata ed uscita.

In seguito alle modifiche apportate dalla Legge 49/2006 e dal D.M. 18.04.2007, l'unica differenza tra i medicinali appartenenti alla Sezione A e quelli appartenenti all'allegato III-bis, è la possibilità di prescrizione di due medicinali diversi nella stessa ricetta oppure lo stesso medicinale in due dosaggi diversi, sempre per una durata di terapia massima di 30 giorni.

La Legge n.38 del 15.03.2010, in considerazione delle prioritarie esigenze terapeutiche nei confronti del dolore severo, prevede che siano inseriti nella sezione D della *Tabella dei medicinali*, i farmaci inseriti nell'allegato III-bis e limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale.

Per la loro prescrizione è sufficiente la redazione di una RNR a patto che contenga la dicitura *TDL* come codice esenzione, se fornito in regime SSN. Il farmacista dovrà fare delle copie da utilizzare come nel caso di RMR in triplice copia e annotare le generalità dell'acquirente anche in assenza degli appositi spazi sulla ricetta.

#### **RICETTA NON RIPETIBILE (RNR)**

Ricetta medica necessaria alla spedizione di farmaci appartenenti alle *Sezioni B, C e D* e degli analgesici oppiacei per il trattamento del dolore severo inclusi nell'allegato III-bis: è necessaria la normale ricetta SSN per la fornitura in regime SSN, altrimenti può essere redatta sul ricettario personale del medico indicando le generalità dell'acquirente ed il suo codice fiscale.

In questo caso il farmacista deve:

- **Controllo regolarità della ricetta:** nome e cognome dell'assistito (codice fiscale se redatta sul ricettario personale), timbro e firma del medico;
- **Vidimazione della ricetta:** apposizione di data, timbro e prezzo da parte del farmacista (timbro e prezzo necessari solo in caso di ricette galeniche);

- **Conservazione:** 2 anni nel registro di entrata ed uscita se medicinali appartenenti alle *Sezioni B e C*, 6 mesi per i medicinali appartenenti alla *Sezione D*. Per le ricette in regime SSN occorre conservarne copia con data, timbro e prezzo praticato (solo nei galenici);
- **Validità:** 30 giorni escluso il giorno di redazione della ricetta.

### RICETTA RIPETIBILE (RR)

Necessaria per la dispensazione di medicinali appartenenti alla *Sezione E* e, distintamente dalla RNR e dalla RMR o dalla RR per i medicinali non stupefacenti, presenta delle peculiarità:

- **Controllo regolarità della ricetta:** data, timbro e firma del medico;
- **Vidimazione della ricetta:** data di spedizione, timbro e prezzo praticato (solo nei galenici);
- **Validità:** 30 giorni escluso il giorno di redazione della ricetta oppure 3 dispensazioni;
- **Conservazione:** la ricetta deve essere sempre restituita al cliente e non deve essere mai ritirata, nemmeno quando sono esaurite le spedizioni disponibili.

### Documentazione e procedure

In questa sezione sono riportate le norme per il corretto utilizzo del registro di entrata e di uscita degli stupefacenti in farmacia oltre ad alcune procedure.

### REGISTRO DI ENTRATA ED USCITA STUPEFACENTI

DOCUMENTAZIONE DI ENTRATA OD USCITA		Entrata	Uscita	Giaceenza	Note	
Data	N. del Documento	del	Origine e destinazione	(6)	(6)	(7)
(2)	(3)	(4)	(5)			
Da pag. ....		riporto				
A pag. ....		riporto				

Il presente registro è composto di numero duecento pagine firmate per l'Autorità Sanitaria Locale da

Timbro ..... Firma .....

..... il .....

Il registro è un documento ufficiale, vidimato dalle ASL e non deve assolutamente essere manomesso.

Sussiste l'obbligo di registrazione degli stupefacenti appartenenti alle *Sezioni A, B, C* e alle sostanze dell'*allegato III-bis*: il registro, così come le copie delle ricette mediche accluse, deve essere conservato per 2 anni dalla data dell'ultima registrazione effettuata.

Ogni pagina del registro è dedicata ad una sola sostanza, un solo medicinale o una sola preparazione: dosaggi, forme farmaceutiche e confezionamenti diversi del medesimo medicinale richiedono altrettante pagine.

Il medicinale cui si riferisce la pagina deve essere indicato in modo completo:

- *Nome del medicinale (e.g. Gardenale);*
- *Dosaggio (e.g. 100 mg);*
- *Forma farmaceutica (e.g. compresse);*
- *Confezionamento (e.g. confezione da 20 compresse).*

La registrazione deve avvenire entro e non oltre le 48 ore dalla spedizione della ricetta ed il registro deve contenere le seguenti informazioni:

- **Numero progressivo dell'operazione:** inizia con la prima movimentazione eseguita all'inizio dell'anno solare e termina il 31 Dicembre con l'operazione di chiusura;
- **Data operazione:** quando avviene la registrazione dell'operazione;
- **Documento:** tipologia del modulo che certifichi il movimento del medicinale (ricetta, buono acquisto, verbali di furto, verbale di presa in consegna);
- **Numero del documento:** numero della ricetta, buono acquisto o verbale oppure un numero assegnato autonomamente dal farmacista;
- **Data di compilazione del documento:** quando è redatto il modulo di richiesta di movimentazione;
- **Origine o destinazione:** nome e cognome del paziente o denominazione della struttura;
- **Operazioni in caso di entrata:** annotazione della ditta cedente, indicazione -a seconda dei casi- del buono di acquisto emesso, del permesso di importazione, degli altri documenti giustificativi dell'operazione per gli enti e le imprese autorizzate alla fabbricazione o altri impieghi;
- **Operazioni in caso di uscita:** annotazione della ditta acquirente, indicazione -a seconda dei casi- del buono di acquisto ricevuto, del permesso di esportazione, del verbale di distruzione, degli altri documenti giustificativi dell'operazione per gli enti e le imprese autorizzate alla fabbricazione o altri impieghi.

#### OPERAZIONI DI INIZIO ANNO

All'inizio di ogni anno solare, si trascrive nelle apposite caselle:

- Anno di riferimento;
- Numero della pagina di provenienza (se la registrazione proviene da un altro registro è opportuno annotarla);
- Il dato di giacenza risultante dalle operazioni di chiusura dell'anno precedente.

#### OPERAZIONI DI FINE ANNO

La chiusura dell'anno solare prevede delle accortezze specifiche:

- Contrassegno con numero progressivo;
- Iscrizione nella riga immediatamente consecutiva all'ultima operazione registrata;
- Data di chiusura;
- Iscrizione della dicitura "operazione di chiusura di fine anno";
- Registrazione dei dati riassuntivi delle operazioni dell'anno solare (totale entrate, totale uscite, giacenze);
- Apposizione nelle relative caselle riepilogative del dato risultante della giacenza e della pagina del registro dell'anno successivo (o di uno nuovo) dove continueranno le trascrizioni;
- Annullamento delle celle vuote per apposizione di una "zeta" sugli spazi rimasti bianchi.

#### ERRORI DI TRASCRIZIONE

Ogni trascrizione del registro deve essere effettuata tramite un mezzo indelebile, tuttavia è ammessa la correzione a patto che sussistano alcuni fattori:



### DISTRUZIONE DEI MEDICINALI

Ai sensi del D.P.R. 309/90 Art.25-bis, la distruzione dei medicinali stupefacenti deve essere eseguita dalla ASL o da una azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari.

La norma definisce anche che, per i prodotti iscritti nel registro di entrata ed uscita degli stupefacenti, sussista l'obbligo di verbalizzazione da accludere al registro: in caso la distruzione venga demandata ad una azienda specializzata, sussiste l'obbligo di trasmissione all'ASL del verbale di distruzione.

### SPEDIZIONE DELLE RICETTE

Si tratta dell'atto proprio del farmacista e comprende sia la *preparazione* del galenico che la *consegna* delle specialità medicinali.

La spedizione consiste in:





1. Lettura e verifica dei dati essenziali
  - a. Generalità del medico prescrivente;
  - b. Data di prescrizione;
  - c. Autenticità della firma del medico;
  - d. Generalità e codice fiscale del paziente (nome e cognome laddove risulti necessario);
  - e. Indirizzo del paziente;
  - f. Posologia o piano terapeutico;
2. Esame della prescrizione: controllo del dosaggio;
3. Preparazione del medicinale o scelta della confezione prescritta, controllo dello stato e dei limiti di conservazione;
4. In caso di galenici:
  - a. Stesura del foglio di lavoro;
  - b. Tariffazione secondo tariffa nazionale;
  - c. Compilazione dell'etichetta da apporre sul recipiente;
5. Consegna del medicinale fornendo eventuali chiarimenti su modi, tempi e via di somministrazione;
6. Apposizione di data e prezzo praticato (solo galenici), timbro della farmacia;
7. In caso di vendita di veleni o stupefacenti, controllo dell'età e dell'identità dell'acquirente;
8. Conservazione di copia della ricetta se richiesto.

Per adempiere agli obblighi di spedizione della ricetta, il farmacista appone data e timbro, registra il prezzo emesso (se si tratta di un galenico) ed il progressivo della ricetta.

La ricetta mancante di alcune informazioni (numero di tessera sanitaria, data di spedizione, timbro della farmacia, timbro e/o firma del medico) verrà resa alla farmacia per la regolarizzazione, da effettuarsi entro i 30 giorni dalla ricezione della stessa.

La *ricetta dematerializzata* (o *ricetta elettronica online*) è il risultato finale di un progetto avviato con l'approvazione della Legga 326/2003 Art.50 che ha introdotto:

- Ricetta cartacea standardizzata;
- Tessera sanitaria;

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE		RICETTA ELETTRONICA - PROMEMORIA PER L'ASSISTITO	
REGIONE LOMBARDIA		  	
COGNOME E NOME / INIZIALI DELL'ASSISTITO			
INDIRIZZO:	CAP: 20811		
CITTA': CEBANO MADERNO	PROV: MB		
ESIZIONE: NON ESENTE	SIGLA PROVINCIA: MB	CODICE ASL: 03811	DISPOSIZION REGIONAL:
TIPOLOGIA PRESCRIZIONE (S/N):	ALTRO:	PRIORITA' PRESCRIZIONE (A,B,D,P):	
PRESCRIZIONE			QTA
R2757826 KLACIO14CPR RM 539AG - DFB CLARITROMIDONE 300MG 14 UNITA' USO ORALE			1
QUESTO DIAGNOSTICO			NOTA
N°CONFEZION/PRESTAZIONI: 1			
CODICE AUTENTICAZIONE:			
TPO RICETTA: Assi. SEN		DATA:	
COGNOME E NOME DEL MEDICO:		CODICE FISCALE DEL MEDICO:	
<small>Allegato al serai del'art.71, comma 15 del DL 31 mag 2010, n.78 e dell'art.1, comma 4 del DM 2 nov 2011v</small>			

- Obbligo di invio dei dati di tutte le ricette da parte delle farmacie (2008);
- Obbligo di invio dei dati di tutte le ricette da parte dei medici (2011).

Questo processo di ammodernamento ha coinvolto farmacisti, medici, organizzazioni di categoria, ASL, regioni, Agenzia delle Entrate, INPS, Guardia di Finanza, ecc... con il coordinamento della Ragioneria Generale dello Stato (RGS) e attraverso SOGEI, società di ITC del Ministero dell'Economia e Finanze.

### **FARMACOPEA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA (FUI)**

La Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana è un testo di norme tecniche che definiscono obblighi e limiti concernenti la qualità dei medicinali, dei loro costituenti e dei loro contenitori come presupposto per la loro efficacia terapeutica e la sicurezza d'uso.

L'edizione attualmente in vigore è la XII edizione, pubblicata il 31 Marzo 2009 e recepisce la Farmacopea Europea VI edizione -pubblicata il 1° Gennaio 2008- ed i suoi successivi aggiornamenti (supplementi).

Nel 1952 viene definita dall'OMS come la "norma farmaceutica obbligatoria ad assicurare in una entità politica, l'uniformità dell'origine, della composizione e della concentrazione dei medicamenti".

Ad oggi, con la riforma sanitaria, l'Art. 29 Legge 833/78 prevede lo Stato si adoperi per "[...]la revisione e la pubblicazione periodica della farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, in armonia con le norme previste dalla farmacopea europea di cui alla Legge 22 ottobre 1973, n. 752 [...]": la revisione, che dovrebbe avvenire ogni 5 anni, è affidata ad una commissione permanente che ha sede presso l'Istituto Superiore di Sanità e che collabora con la Commissione Europea e con altri organismi nazionali e sovranazionali operanti nel settore.

La Farmacopea è un *codice farmaceutico*, cioè un testo di riferimento in materia di farmaci. In essa sono contenute le disposizioni *tecniche amministrative* necessarie a permettere il controllo qualità dei *medicamenti, sostanze e preparati finali* tramite l'indicazione delle *metodiche* di verifica analitica e delle *tecnologie*, oltre alle *specifiche di qualità*, dei *metodi di preparazione* o della *formulazione*.

Fornisce delle basi accessibili a tutti ed i test di controllo sono spesso molto semplici e alla portata di laboratori non bene accessoriati: è un testo ben comprensibile che può essere letto da tutti.

Mentre la Farmacopea definisce le modalità e le disposizioni opportune o necessarie a *regolare l'esercizio della farmacia (Art. 34 R.D. 1938)*, essa non è deputata alla redazione delle *norme che regolano l'autorizzazione alla produzione e all'immissione in commercio dei medicinali*: questo è un compito esclusivo dell'AIFA o di EMA.

*Ogni farmacia deve essere in possesso di una copia della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana*: è definita "ufficiale" in quanto nel 1888, dopo l'Unità d'Italia, va a sostituire tutti i codici farmaceutici regionali.

La prima Farmacopea Europea comincia ad essere elaborata nel 1964 a Strasburgo, ad opera di una Commissione e su iniziativa del Consiglio d'Europa: hanno partecipato otto paesi fondatori che hanno deciso di armonizzare le relative Farmacopee.

La Farmacopea Europea costituisce il primo passo dell'Europa dei medicinali e uno dei suoi pilastri centrali: l'armonizzazione della composizione delle sostanze, in aggiunta al controllo della loro qualità, ha permesso che i medicinali circolassero da un paese all'altro.

La prima edizione della Farmacopea Europea è pubblicata in tre volumi nell'anno 1975, includendo 367 monografie nazionali, proprie di ogni paese: si è poi evoluta negli anni raggiungendo le 1800 monografie.

Ad oggi 31 Stati e l'Unione Europea sono membri della Farmacopea Europea, che vanta numerosi osservatori, anche extraeuropei: alcuni paesi come Canada, Australia e i paesi del Magreb, hanno integrato direttamente o indirettamente la Farmacopea Europea nella loro legislazione farmaceutica.

La Farmacopea è suddivisa in:

- **Capitoli generali:** prescrizioni generali, metodi di analisi, materiali utilizzati nella fabbricazione dei contenitori, reattivi, argomenti generali;
- **Monografie:** monografie generali, forme farmaceutiche, materie prime, preparazioni farmaceutiche specifiche, preparazioni omeopatiche;
- **Tabelle;**
- **Norme di buona preparazione dei medicinali.**

### **Tabelle della Farmacopea (ed.XII)**

- a. **Tabella 1:** tabella dei pesi atomici;
- b. **Tabella 2:** tabella delle sostanze medicinali di cui le farmacie devono essere obbligatoriamente previste e le relative forme farmaceutiche. Se sono riportate in carattere "retto", si tratta di sostanze o dispositivi medici, se invece sono scritte in carattere "corsivo", si tratta di sostanza e/o prodotto medicinale;
- c. **Tabella 3:** tabella delle sostanze tossiche o molto tossiche, contrassegnate da apposita simbologia CLP e da frasi di rischio H. Devono essere conservate in un armadio chiuso a chiave diverso da quello degli stupefacenti, necessitano di RNR da conservare per 6 mesi e

con annotazione delle generalità dell'acquirente che deve essere comunque di età superiore a 16 anni. Fanno eccezione a tali adempimenti le preparazioni

- *Iodio soluzione cutanea;*
  - *Iodio soluzione orale;*
  - *Iodio unguento;*
  - *Iodio e acido salicilico soluzione cutanea;*
  - *Iodio e glicerolo soluzione;*
  - *Sodio fluoruro compresse* contenenti fino a 2,2 mg di NaF per compressa;
- d. **Tabella 4:** elenco delle sostanze non vendibili se non a seguito di presentazione di ricetta medica, anche se detti prodotti fanno parte di medicinali composti o specialità medicinali;
- e. **Tabella 5:** prodotti la cui vendita è subordinata alla presentazione di ricetta medica da rinnovare volta per volta, anche quando fanno parte di medicinali composti o di specialità medicinali;
- f. **Tabella 6:** elenco degli apparecchi e degli utensili obbligatori in farmacia, la cui presenza e funzionalità è verificata dalle ispezioni biennali ASL
- *Bilancia:* una sensibile al mg e con portata di almeno 500g oppure una sensibile al mg e portata 50 g ed una sensibile a 50 mg e con portata di almeno 2 kg;
  - *Bagnomaria:* adatta per temperature fino a 100 °C;
  - *Armadio frigorifero;*
  - *Apparecchiatura per punto di fusione;*
  - *Alcolometro centesimale;*
  - *Corredo di vetreria comune e graduata;*
  - *Percolatore;*
  - *Incapsulatrice* (per le farmacie che producono capsule);
  - *Comprimitrice* (per le farmacie che producono compresse);
  - *Stampi di plastica per ovuli e supposte;*
  - *Autoclave* (per le farmacie che eseguono preparazioni iniettabili);
  - *Cappa aspirante:* obbligatoria nei luoghi di lavoro;
- g. **Tabella 7:** elenco delle sostanze ad azione stupefacente o psicotropa. Suddivisa in 5 tabelle (I-IV e Tabella dei medicinali);
- h. **Tabella 8:** elenco delle dosi abituali e massime per l'adulto oltre le quali non è possibile effettuare la spedizione, fatto salvo il caso in cui il medico effettui una dichiarazione speciale in riferimento ai preparati estemporanei.

### **Monografie**

Le monografie comprendono le monografie generali, le forme farmaceutiche, le materie prime, preparazioni farmaceutiche specifiche e preparazioni omeopatiche.

Nelle monografie della XII edizione si ritrovano:

- *Composizione;*
- *Titolo;*
- *Vecchio titolo;*
- *Definizioni;*

- *Indicazioni sull'aspetto della preparazione;*
- *Saggi di identificazione;*
- *Controlli di qualità;*
- *Cenni sulla conservazione;*
- *Eventuali indicazioni da riportare in etichetta.*

Fino alla X edizione, queste monografie si trovavano in uno specifico volume a parte, il *Formulario Nazionale*.

### **Il Formulario**

Generalmente ogni stato affianca alla propria Farmacopea un Formulario Ufficiale: nella F.U.I. il Formulario è annesso da pagina 1015 mentre altre realtà presentano un volume separato.

Occorre ricordare che, nell'allestimento dei preparati officinali, il farmacista può ispirarsi alle formule di una Farmacopea o di un Formulario ufficiali di un paese UE.

### **Norme di Buona Preparazione (NBP)**

Le Norme di Buona Preparazione sono linee guida tecniche da rispettare al fine di ottenere un medicinale della qualità richiesta e costituiscono un supporto imprescindibile per la *qualità* e la *sicurezza* del medicinale: sono state definite dal D.M. 18.11.2003 e circostanziate dal D.M. 22.06.2005.

Tutti i preparati galenici devono essere preparati secondo le NBP che possono essere *integrali* o *semplificate*, dove la versione integrale è obbligatoria in caso di:

- *Radiofarmaci;*
- *Antitumorali;*
- *Preparati tossici;*
- *Preparazioni sterili.*

Le farmacie possono discostarsi dalle NBP integrali solo nel caso in cui sia in grado di mantenere sotto controllo, dimostrandolo, l'intero processo di produzione: tutto questo è definito a partire dal D.M. 18.11.2003 con l'introduzione delle "*procedure semplificate*".

A partire dalla prima versione delle NBP all'interno della F.U. ed.IX, nel 1989, sono stati introdotti i concetti di *certificato di analisi delle materie prime*, impiego di *procedure* per omettere i controlli analitici e *documentazione dei preparati* con numerazione delle ricette e dei lotti oltre alla *tracciabilità dei preparati*.

Con le NBP della F.U. ed.XI vengono approfonditi i concetti di *responsabilità*, *pianificazione* e *documentazione* come:

- Qualità delle materie prime;
- Controllo delle fasi di lavoro
- Manutenzione e calibrazione degli strumenti;
- Altro...

È venuta meno la distinzione tra *preparato magistrale* ed *officinale*: le NBP vanno seguite indistintamente dal tipo di preparato, sia in farmacia ospedaliera che aperta al pubblico.

Per l'utilizzo del *laboratorio* sono necessarie *procedure scritte*: sono procedure redatte da SIFAP (Società Italiana Farmacisti Preparatori), SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera), AFI (Associazione Farmaceutici Industria) e poi accreditate da FOFI (Federazione Ordini Farmacisti Italiani).

Le *NBP integrali* vanno a regolamentare una serie di aspetti dell'attività della farmacia:

- **Personale**: il personale operante nel laboratorio deve essere adeguato al carico di lavoro ed i compiti e le responsabilità di ciascuno devono essere adeguate attribuite in modo chiaro e per scritto;
- **Laboratorio ed attrezzature**: il laboratorio della farmacia deve essere costituito da un'area esclusivamente adibita a tale scopo. L'area deve essere adeguata ad assicurare le corrette operazioni di preparazione, libero da infestazioni e soggetto ad un apposito programma di manutenzione, opportunamente documentato;
- **Materie prime**: il farmacista è responsabile delle materie prime, acquistate da un fornitore qualificato che ne fornisca la documentazione. Le NBP definiscono inoltre le condizioni di stoccaggio e conservazione delle stesse;
- **Operazioni di preparazione**: necessità di prevedere una procedura ed un foglio di lavoro;
- **Controlli di qualità**: controlli di qualità semplici volti alla verifica della correttezza dello svolgimento delle operazioni di preparazione;
- **Confezionamento ed etichettatura**: contenitore deve essere scelto tra quelli previsti dalla Farmacopea. In etichetta vanno riportate tutte le informazioni necessarie previste:
  - *Denominazione, indirizzo e telefono della farmacia preparatrice*;
  - *Nome del medico*: per preparazioni magistrali;
  - *Nome del paziente*: se necessario;
  - *Numero progressivo della ricetta*;
  - *Data di preparazione*;
  - *Data di scadenza*;
  - *Titolo della monografia*: per preparazioni officinali;
  - *Posologia*;
  - *Composizione*;
  - *Componenti*;
  - *Avvertenze e prezzo praticato*.

### **Preparazioni Magistrali**

La normativa italiana che legifera sulle preparazioni magistrali è la Legge n.94 dell'8 Aprile 1998, in particolare modo l'Art. 5: Prescrizione di preparazioni magistrali.

Gli aspetti salienti di questo articolo sono:

- a. I medici possono prescrivere preparazioni magistrali contenenti esclusivamente principi attivi descritti nelle Farmacopee dei paesi UE o contenuti in medicinali di origine industriale ed il cui commercio è autorizzato in UE;

- b. Si possono prescrivere preparazioni magistrali ad *uso orale* contenenti principi attivi diversi dal punto a. qualora siano contenuti in prodotti non farmaceutici ad uso orale in commercio nei paesi UE;
- c. Si possono prescrivere preparazioni magistrali ad *uso esterno* contenenti principi attivi diversi da quelli al punto a. se contenuti in prodotti cosmetici regolarmente in commercio nei paesi UE e già assoggettati alla normativa sulla qualità e sulla sicurezza UE;
- d. È consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non rinnovata per motivi non inerenti ai rischi di impiego del principio attivo. È possibile allestire anche farmaci non più prodotti industrialmente;
- e. Nella prescrizione di un medicinale il medico si attiene alle indicazioni terapeutiche e alle modalità e vie di somministrazione stabilite in sede di AIC. È possibile derogare a tali indicazioni sotto responsabilità del medico e solo previo consenso del paziente se ritiene, in basi documentabili, che non ci siano valide alternative e se l'impiego in questione è noto e conforme a pubblicazioni scientifiche accreditate: il costo del prodotto galenico o magistrale era in passato rimborsato dall'ASL in caso di paziente con patologia grave e in assenza di alternative terapeutiche. Ad oggi viene rimborsato il prezzo del medicinale solo se ci sono sperimentazioni cliniche in corso;
- f. Se il preparato magistrale *non* è prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle presenti in medicinali industriali autorizzati, il medico, previo consenso del paziente al trattamento, deve riportare in ricetta:
  - *Le esigenze particolari che motivino la ricetta;*
  - *Riferimento alfanumerico che, su richiesta, possano permettere all'autorità sanitaria di rintracciare il paziente:* in questi casi il farmacista deve inviare un resoconto mensile alla propria ASL contenente copia o originale della ricetta spedita;
- g. Il Ministero della Salute può, per esigenze di tutela della salute pubblica, imporre divieti e limitazioni nella prescrizione dei magistrali.

Riassumendo, il farmacista:

- **Può preparare:** medicinali magistrali e officinali, preparazioni fitoterapiche, prodotti cosmetici a patto che non vengano allestiti nel laboratorio galenico. Oggi il farmacista può anche "sconfezionare" un medicinale in commercio ed utilizzarlo come ingrediente per una preparazione farmaceutica (prima era consentito solo in farmacia ospedaliera);
- **Non può preparare:** presidi medico-chirurgici, dispositivi medici, alimenti speciali, integratori, biocidi. Il farmacista non può nemmeno modificare la forma farmaceutica, se non dietro consenso del paziente e del medico, perché con la variazione della forma si ha anche una variazione della biodisponibilità del farmaco.

La preparazione magistrale presenta diversi vantaggi, permettendo di preparare:

- Medicinali orfani per pazienti con patologie particolari;
- Prodotti instabili;
- Medicinali in via di registrazione;
- Dosaggi non presenti in medicinali di origine industriale;

- Associazione di principi attivi;
- Formulazioni e/o eccipienti diversi da quelli presenti in commercio (in caso di intolleranze, allergie, credo religioso);
- Medicinali placebo.

Alla insostituibile figura del medico prescrittore, deve essere affiancata la figura del farmacista preparatore, in grado di garantire qualità, efficacia e sicurezza di un farmaco.

### Fattori che influenzano l'efficacia di una preparazione

Tra i fattori che influenzano l'efficacia, la sicurezza e la qualità di un medicinale giocano un ruolo importante la *qualità delle materie prime*, la *scelta degli eccipienti*, l'*eventuale incompatibilità tra le sostanze*, i *locali ed apparecchiature*, il *personale* e le *procedure operative e di documentazione*, l'*idoneità del recipiente*, la *definizione del periodo di stabilità* e la *correttezza delle condizioni ambientali di conservazione*.

### Autorizzazioni e personale non laureato

Mentre la preparazione industriale è soggetta all'*Autorizzazione alla Produzione (AP)* e all'*Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)*, la preparazione del medicinale effettuata in farmacia deve sottostare ad altre regolamentazioni.

Oltre all'*autorizzazione all'apertura della farmacia*, è necessaria anche l'*esistenza di una certa forma di legittimazione*: la legittimazione può derivare dalla ricetta di un medico di base o specialista oppure una monografia su una Farmacopea UE o sul Medicamenta.

Oltre al personale laureato, in laboratorio possono operare anche addetti alla pulizia, personale tecnico e tirocinanti: al personale tecnico e ai tirocinanti è consentito l'accesso e l'affidamento *in vigilando* di operazioni ripetitive e semplici che non comportino assunzione di responsabilità

Il *responsabile della farmacia* è il *direttore* che deve verificare la validità della procedura mentre l'applicazione della stessa è responsabilità dell'*operatore*, supervisionata dal *farmacista responsabile del laboratorio*: è possibile che i tre ruoli siano ricoperti dalla stessa persona.

### Documentazione

Il principio cardine delle NBP è la tracciabilità di ogni singolo preparato allestito in farmacia, ragion per cui tutte le procedure e le operazioni devono essere redatte per scritto e in forma cartacea.

È necessario predisporre un foglio di lavorazione prima di effettuare le varie operazioni di allestimento e tenere in considerazione diversi fattori:

- Adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative, gestionali alla tipologia e al carico di lavoro svolto dalla farmacia;
- Identificazione della responsabilità;
- Qualità delle materie prime (e.g. rimozione dei prodotti scaduti);
- Controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro;
- Manutenzione, calibrazione e aggiornamento della strumentazione;
- Aggiornamento continuo e specifico del personale.

Perché risulti possibile una completa tracciabilità delle materie prime utilizzate, occorre prevedere una *documentazione delle materie prime* dove sarà fondamentale che siano presenti queste informazioni:

- a. *Denominazione comune e nome chimico;*
- b. *Quantità acquistata;*
- c. *Data di arrivo;*
- d. *Numero di lotto e nome del produttore;*
- e. *Numero di riferimento interno;*
- f. *Certificato d'analisi che attesti la conformità della sostanza alle indicazioni della F.U..*

### Sconfezionamento di un medicinale

Lo *sconfezionamento* di un medicinale è consentito in *farmacia ospedaliera* se richiesto dal medico e sotto la sua diretta responsabilità, *non è invece consentito* nelle farmacie aperte al pubblico, fatto salvo le dovute eccezioni: sono sconfezionabili le specialità medicinali solo in caso in cui il paziente si trovi in uno stato di necessità.

Con una *sentenza del Consiglio di Stato del 2015*, è stato sentenziato che il farmacista può utilizzare una specialità medicinale già in commercio come base per l'allestimento di una preparazione galenica, solamente se quel determinato principio attivo non è disponibile in commercio allo stato di materia prima ma solo all'interno di un medicinale industrialmente prodotto: “[...]se il principio attivo si trova in commercio allo stato di materia prima, il farmacista si approvvigiona di esso dal produttore mentre se il principio attivo si trova all'interno di un medicinale prodotto industrialmente non può fare altro che utilizzare quello, poiché non vi è altro modo di garantire al paziente la possibilità di usufruire del medicinale personalizzato che gli è stato prescritto dal medico[...]”.

### Realizzazione pratica di una preparazione

La detenzione in farmacia di preparati galenici magistrali senza la relativa prescrizione medica comporta *pesanti sanzioni*, comminate dalla commissione di vigilanza oppure dagli organi deputati al controllo (Carabinieri, Guardia di Finanza, ecc...), variabili a seconda dell'infrazione commessa:

- **Preparazioni contenenti sostanze non stupefacenti:** sanzione amministrativa sino a € 200,37 (Art.358, c.2 TULS);
- **Preparazioni contenenti sostanze stupefacenti:** oltre all'aver eseguito una preparazione senza la dovuta prescrizione medica, sussistono anche problematiche di non corrispondenza sul registro di carico e scarico. L'errore non è più di tipo formale ma sostanziale e rientra quindi nell'ambito del penale.

Per realizzare una preparazione officinale, il farmacista può:

1. Verificare la presenza della formulazione in una Farmacopea UE e, nel caso, allestirla;
2. Allestire un preparato salutare contenente esclusivamente piante e/o loro parti (Nota Ministeriale, Prot. 600.12/AG45.1/706, 6 Dicembre 2002.

Al farmacista è consentito allestire, estemporaneamente e non, preparati erboristici destinati all'uso orale (capsule, sciroppi, gocce, ecc...) usando un elenco di piante (loro parti e derivati)

pubblicato sul sito del Ministero della Salute, a condizione che siano realizzate secondo NBP e in quantità non superiore a 3 kg, sia redatto un foglio di lavorazione e siano venduti esclusivamente ai clienti della farmacia.

Il preparato officinale può essere allestito indipendentemente dal fatto che richieda o meno la ricetta medica: una volta allestito potrà essere dispensato in base alla normativa in vigore, facendo riferimento alle *Tabelle 4, 5 e 7 F.U.*, in mancanza, al medicinale analogo prodotto industrialmente.

A titolo di esempio, la *vaselina salicilica* può essere dispensata su richiesta verbale non essendo prevista in Tabella 4 ed essendo l'omologo industriale classificato SOP, la fenitoina sciroppo richiederà RR, la glicerina fenica invece RNR in quanto il fenolo rientra nella Tabella 3 dei veleni. La vendita di un preparato salutare a base di piante non richiede la prescrizione medica.

Da un punto di vista tecnico, è bene evitare l'allestimento di *formulazioni con numerosi componenti attivi* per evitare imprevedibili interazioni: è suggerito utilizzare *non più di tre-quattro piante attive* alle quali aggiungere *non più di due-tre piante correttive del sapore* (questo è valido in sciroppi, tisane, gocce, ecc...).

È auspicabile evitare di *mescolare piante con diversi profili di attività*, verificando con una bibliografia affidabile la correttezza della formulazione.

Per i *preparati erboristici ad uso topico* è bene ricordare che attualmente sono considerati come *cosmetici*, pertanto richiedono la presenza di un laboratorio ad hoc, sia denunciata l'attività di preparazione cosmetica al Ministero, che sia stato prodotto il dossier del preparato e che la vendita sia limitata ai clienti della farmacia.

Al momento della ricezione al banco della ricetta medica, il farmacista verifica la presenza di:

- Nome, timbro e firma del medico;
- Nome del paziente o codice alfanumerico (se richiesti);
- Data di redazione della richiesta;
- Eventuali formalismi conformi al tipo di ricetta;
- Eventuali iperdosaggi;
- Assunzione di responsabilità da parte del medico;
- Richiedere eventualmente un recapito telefonico.

Successivamente, si passa ad una verifica formale della *possibilità di allestire la preparazione* e la *presenza della procedura operativa*: in assenza della procedura operativa è necessario redigere la stessa in base alle conoscenze tecniche e chimico-fisiche dei componenti la formulazione e la sua archiviazione nell'elenco delle procedure operative.

Ogni preparazione necessita di un *numero progressivo*, assegnato su base annuale: tale numero deve essere riportato sul foglio di lavorazione e in etichetta.

*Esempio di procedura operativa per la preparazione di miscela di polveri*

1. **Scopo:** definire le modalità che il farmacista deve seguire per l'allestimento di cartine;
2. **Campo di applicazione:** preparazioni magistrali e officinali in polvere per uso orale;

3. **Responsabilità:** il responsabile generale della farmacia deve verificare inizialmente e periodicamente la validità della procedura mentre la sua applicazione è responsabilità dell'operatore e controllata dal farmacista responsabile del laboratorio;
4. **Definizione:** le polveri per uso orale sono preparazioni costituite da particelle solide, non aggregate, asciutte e di vari gradi di finezza. Contengono uno o più principi attivi, con o senza eccipienti e, se necessario, possono contenere coloranti autorizzati e aromatizzanti. Sono generalmente somministrate con acqua o con liquido adatto o possono essere ingerite direttamente. Sono presentate generalmente come polveri a dose unica. Ogni dose di una polvere a dose unica è racchiusa in un contenitore singolo, ad esempio un sacchetto, una cartina o un flaconcino. Le polveri multidose richiedono la fornitura di un misurino graduato in grado di misurare la quantità prescritta;

5. **Modalità operative**

a. Operazioni preliminari

Prima di iniziare la preparazione occorre verificare:

- Verificare la fattibilità della preparazione e dell'eventuale aggiunta di eccipienti;
- Abbigliamento idoneo e igiene personale dell'operatore secondo quanto previsto;
- Controllo dei locali: lo spazio di lavoro deve essere pulito ed eventualmente sanificato secondo apposita procedura;
- Verifica della pulizia e del corretto funzionamento delle apparecchiature;
- Controllo di tutto ciò che verrà utilizzato durante la preparazione, utensili e materiale di confezionamento inclusi;
- Verifica dell'idoneità delle materie prime (corrispondenza alla formulazione, giacenza, data limite di utilizzo).

Prima di procedere alla preparazione tutte le sostanze necessarie vengono portate sul banco di lavoro: sostanze simili per caratteristiche organolettiche vanno tenute separate per evitare confusione. Può essere utile come metodologia di lavoro, disporre da un lato le sostanze già pesate e dall'altro lato quelle già pesate. In ogni zona è possibile effettuare una sola preparazione per volta

b. Esecuzione della preparazione

Se necessario, tritare separatamente ogni principio attivo fino ad ottenere una polvere dalle dimensioni particellare desiderate. I vari attivi e gli eccipienti si mescolano secondo il metodo delle diluizioni progressive, rendendoli eventualmente omogenei tramite triturazione e setacciatura: se la polvere risultasse umida e/o presentasse difficoltà di scorrimento, può essere conveniente aggiungere in questa fase una quantità opportuna di eccipiente atto a limitare i due fenomeni. Se i principi attivi risultassero in quantità ridotta, può essere conveniente aggiungere un eccipiente diluente inerte per aumentare il volume e ridurre statisticamente la possibilità di errore in fase di suddivisione. In caso di polveri bianche è possibile aggiungere piccole quantità di colorante inerte per verificare la corretta miscelazione delle polveri. Si miscela fino ad omogeneità la polvere risultante e si suddivide nelle dosi prescritte adagiandole su altrettanti rettangoli di carta oleata che si piegano e chiudono opportunamente o si ripartiscono negli

opportuni contenitori. A preparazione ultimata si determina la data limite di utilizzazione e delle eventuali modalità di conservazione, entrambe da indicare sull'etichetta. Occorre inoltre compilare la documentazione necessaria secondo quanto previsto nella procedura delle preparazioni magistrali e officinali

c. Controlli

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite;
- Controllo dell'aspetto e della tenuta del contenitore;
- Verifica del numero di dosi allestite;
- Uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica secondo NBP;
- Verifica della correttezza nella compilazione dell'etichetta.

Il prezzo dei medicinali è basato sui provvedimenti normativi emanati in materia e risultano assoggettati:

- Al *regime dei prezzi amministrato*, cioè imposto dallo Stato attraverso il Tariffario Nazionale, per i galenici;
- Al *regime dei prezzi sorvegliato*, cioè frutto di un accordo tra AIFA ed Aziende Farmaceutiche in cui vengono specificati i prezzi e le condizioni di ammissione alla rimborsabilità dei farmaci dal SSN.

Il Comitato Prezzi e Rimborso esamina le richieste di rimborsabilità, supportato anche dai dati di consumi e spesa forniti dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali.

Il contravventore alle disposizioni che regolamentano il prezzo dei galenici magistrali, quindi la vendita ad un prezzo diverso da quello indicato in tariffa comporta un'ammenda e, in caso di recidiva, anche l'arresto fino ad un mese.

Indipendentemente dall'azione penale, il Prefetto può ordinare la chiusura fino ad un mese della farmacia e, in caso di recidiva, può dichiarare la decadenza dall'autorizzazione dell'esercizio secondo l'Art.113 TULS.

Per il farmacista sussistono gli obblighi di realizzare la preparazione galenica magistrale nel più breve tempo possibile, compatibilmente con i tempi richiesti per il reperimento delle sostanze nel caso ne sia sprovvisto (Art.37 R.D. 1706/1938).

Sebbene risulti un uso diffuso, l'apposizione del timbro della farmacia non è previsto da alcuna normativa relativa ai galenici magistrali.

Il farmacista deve conservare, in copia, le ricette spedite concernenti preparazioni estemporanee per 6 mesi (Art.87, c7 Legge Finanziaria 2001): in caso di preparazioni magistrali contenenti sostanze stupefacenti soggette a carico e scarico, l'obbligo è esteso a 2 anni.

# TECNOLOGIA FARMACEUTICA

## **INTRODUZIONE**

La figura del farmacista nasce nel 13° secolo come *speciale*: Federico II di Svevia ne regola la professione tramite l'istituzione della professione dell'*aromatore* con le Costituzioni di Melfi e la divisione tra la professione del *medico* e dello *speciale*.

Attualmente il ruolo del farmacista è normato dal TULS 1934 n.122:

*"[...] La vendita al pubblico dei medicinali a dose o forma di medicamento non è permessa che ai farmacisti e deve essere effettuata in farmacia sotto la responsabilità del titolare della medesima [...]".*

## **TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

La tecnologia farmaceutica è quella scienza che permette di far arrivare il principio attivo dal laboratorio allo scaffale in farmacia attraverso un'opportuna modulazione e regolazione che favorisca l'arrivo del farmaco laddove sia necessaria la sua azione. La tecnologia farmaceutica si occupa inoltre di valutare, studiare e scegliere le opportune confezioni con i requisiti tecnologici e il packaging necessari affinché il prodotto venga commercializzato nel modo più sicuro possibile.

### **Sviluppo di una specialità medicinale**

La scoperta di un nuovo farmaco è il risultato di una complessa attività di ricerca e sviluppo, molto onerosa sotto il profilo economico e finanziario: la ricerca è concentrata nei laboratori di imprese di grandi dimensioni, i cui fatturati consentono un investimento consistente e costante nelle attività di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci.

Prima che il prodotto venga lanciato sul mercato, sono necessarie lunghe fasi di sperimentazione controllo sulla sicurezza e sull'efficacia del farmaco: lo sviluppo del farmaco prevede subito l'individuazione della via di somministrazione e quindi la forma adatta a quella specifica via. Un farmaco deve avere un'attività biologica su un organo bersaglio specifico e una alta selettività di azione.

La *tecnica farmaceutica* entra in gioco subito nello sviluppo preclinico in quanto devo individuare la via attraverso la quale somministrare il farmaco e, quindi, costruire la forma farmaceutica sulla base di ciò.

È fondamentale ottenere la massima attività terapeutica senza avere effetti collaterali: ad esempio, è possibile prendere una preparazione gastro lesiva purché incorporata in una forma gastroresistente.

### **Ciclo di vita di un farmaco**

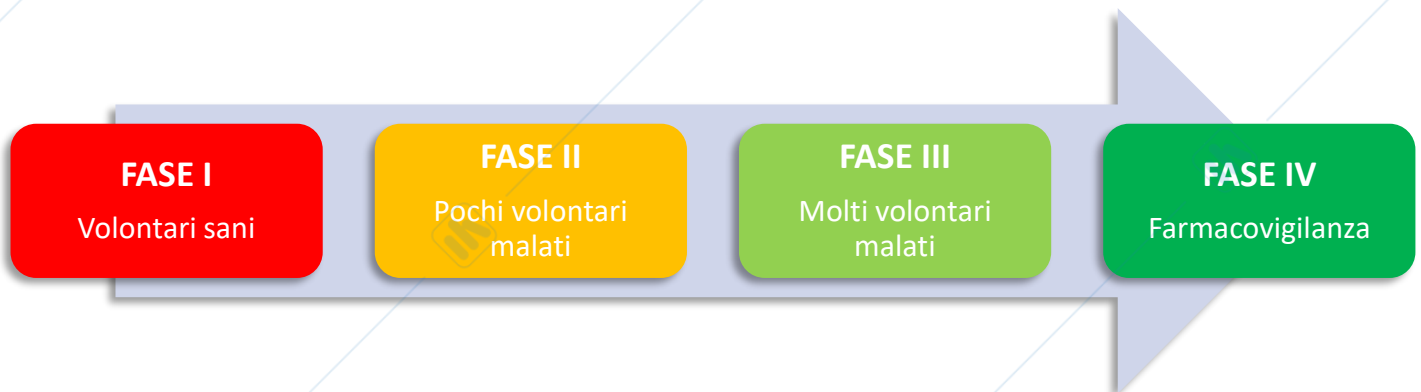
Il *ciclo di vita di un farmaco* inizia con la scoperta di un principio attivo caratterizzato da potenzialità terapeutiche: prima che il prodotto possa diventare accessibile sul mercato farmaceutico, sono necessarie lunghe fasi di sperimentazione controllo sull'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Dette fasi comportano che, per un periodo medio di circa 12 anni, le aziende farmaceutiche non abbiano alcun ritorno economico sugli investimenti eseguiti.

La ricerca farmaceutica è concentrata nelle aziende di grandi dimensioni anche per quanto riguarda la tecnologia farmaceutica: una molecola già nota può essere modificata per gli eccipienti, ad esempio modificando nel sapore. La ricerca per la tecnologia farmaceutica ex novo viene fatta nei laboratori di ricerca privati.

Il processo di sperimentazione è suddiviso in quattro fasi:

- **Fase I:** effetti del farmaco su un certo numero di volontari sani (dosi, forme farmaceutiche, tempi di somministrazione in rapporto a studi di farmacocinetica);
- **Fase II:** valutazione dell'attività del farmaco su un numero ristretto di affetti da una forma morbosa specifica. L'attività farmacologica controllabile con placebo o con uno o più farmaci di controllo;
- **Fase III:** ampliamento del numero di pazienti coinvolti e dei criteri clinici richiesti. Anche in questo caso l'attività farmacologica è monitorata dalla somministrazione di placebo o uno o altri farmaci;
- **Fase IV:** sorveglianza necessaria quando un farmaco si trova sul mercato ed ampiamente diffuso a livello terapeutico (*farmacovigilanza*).



La tecnologia farmaceutica è già attiva a partire dalla Fase I (e.g. per la scelta del solvente): raramente è infatti somministrato il principio attivo da solo (*API, Active Pharmaceutical Ingredient*), generalmente si costruisce la *forma di dosaggio*.

Con *forma farmaceutica* si intende la forma finita (ad esempio una compressa, una supposta) mentre la *formulazione* contempla tutto l'insieme delle sostanze.

Le forme di dosaggio possono essere molto semplici, come soluzioni acquose del principio attivo, o molto sofisticate, come le *pompe osmotiche* (comprese in grado di richiamare acqua all'interno tramite una membrana semipermeabile che modula l'ingresso dell'acqua in modo da sciogliere e far uscire il farmaco con flusso e velocità costante).

Le forme farmaceutiche sono allestite utilizzando *eccipienti* (sostanze inerti dal punto di vista farmacologico) e *materiali di confezionamento*, inerti dal punto di vista farmacologico ma necessari per favorire le operazioni di preparazione e la performance farmaceutica dell'API.

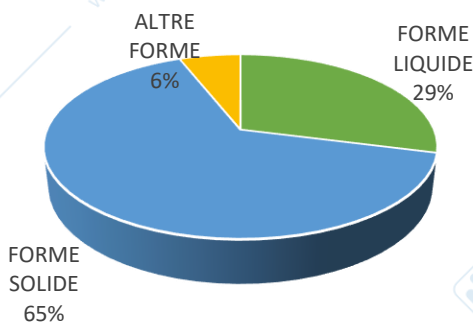
Altro scopo della tecnologia farmaceutica è definire un *design*, segno di standard di qualità: devono essere sviluppati una formulazione e dei macchinari per la produzione del medicinale in grado di garantire la riproducibilità in scala industriale dei lotti e della risposta farmaceutica.

La tecnologia farmaceutica deve fare in modo di arginare i fenomeni di variabilità *intra-* ed *intersoggetto*, in modo tale da avere una risposta al farmaco quanto più uniforme possibile.

Ulteriore compito della tecnologia farmaceutica è quella di soddisfare le necessità del paziente, aspetto fondamentale per garantire una assunzione corretta e costante del medicinale ed avere quindi una buona *compliance*.

È ad ogni modo importante che la tecnologia si adoperi per sviluppare e garantire processi produttivi che siano stabili e valutabili dal punto di vista delle proprietà fisico-tecnologiche e della prestazione biofarmaceutica: la forma di dosaggio prescelta deve inoltre garantire un alto profilo di aderenza alle richieste di rilascio del farmaco in termini spazio-temporali (e.g. forme a rilascio convenzionale o modificato).

Molti dei requisiti richiesti alla tecnologia farmaceutica sono ottenuti attraverso una serie di *attività preformulative e formulative*, cioè durante la fase di studio preliminare e poi di allestimento del medicinale.



### **Principali forme farmaceutiche in commercio**

Attualmente la principale forma farmaceutica in commercio è la solida, soprattutto grazie alla sua facilità e versatilità di somministrazione, mantenimento, presenza di consolidate e versatili tecnologie di produzione.

Una forma farmaceutica è il risultato della combinazione di un farmaco e dei suoi agenti veicolanti.



Le forme farmaceutiche possono essere suddivise in base a tre criteri:

- *Classificazione in base alla forma fisica;*
- *Classificazione in base alla via di somministrazione;*
- *Classificazione in base alla quantità di farmaco rilasciata nel tempo.*

### **CLASSIFICAZIONE DELLE FORME FARMACEUTICHE IN BASE ALLA FORMA FISICA**

- *Forme Solide:* polveri, compresse, ecc...
- *Forme Semisolide:* creme, unguenti, ecc...
- *Forme Liquide:* soluzioni, sospensioni, ecc...
- *Forme gassose:* spray, schiume, ecc...

CLASSIFICAZIONE DELLE FORME FARMACEUTICHE IN BASE ALLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE

- *Via orale*: polveri, compresse, sciroppi, ecc...
- *Via parenterale*: iniezioni o impianti
- *Vie accessorie*: ad esempio la via oculare

Via di somministrazione	Forme farmaceutiche
<b>Orale</b>	<i>Soluzioni, sciroppi, sospensioni, emulsioni, gel, polveri, granuli, capsule, compresse</i>
<b>Rettale</b>	<i>Suppositori, unguenti, creme, polveri, soluzioni</i>
<b>Topica</b>	<i>Unguenti, creme, paste, lozioni, gel, soluzioni, spray, schiume, cerotti transdermici</i>
<b>Parenterale</b>	<i>Iniezioni (in forma di soluzioni, sospensioni o emulsioni), impianti, soluzioni per irrigazione e dialisi</i>
<b>Respiratoria</b>	<i>Aerosol (in forma di soluzione, sospensione, emulsione o polvere), inalazioni, spray, gas</i>
<b>Nasale</b>	<i>Soluzioni, inalazioni</i>
<b>Oculare</b>	<i>Soluzioni, unguenti, creme</i>
<b>Auricolare</b>	<i>Soluzioni, sospensioni, unguenti</i>

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA QUANTITÀ DI FARMACO RILASCIATA NEL TEMPO

È un tipo di suddivisione operata sotto il profilo farmacocinetico in funzione della quantità di prodotto somministrato: si ottengono due possibili andamenti, uno *convenzionale* ed uno a *rilascio modificato* (rapido, ritardato, ripetuto).

Questi medicinali possono prevedere la presenza di una singola dose o di dosi multiple.



### **Eccipienti**

Gli eccipienti permettono la corretta dispensazione del medicinale: essi sono i *veicoli*, vettori dei farmaci nelle preparazioni liquide, o le *basi*, vettori dei farmaci nelle preparazioni solide e semisolide.

Le funzioni degli eccipienti sono molteplici:

- *Proteggere il principio attivo*: da agenti esterni o sostanze chimiche;
- *Permettere la preparazione del medicinale*: ad esempio, aumentando il volume di un farmaco troppo piccolo per essere assunto o allestito con facilità;
- *Stabilizzare*: ad esempio, evitando che il principio attivo sedimenti sul fondo di preparazioni liquide;
- *Facilitare l'assorbimento*: ad esempio, aiutando il medicinale a sciogliersi o rendendo il suo sapore più gradevole.

### **Riassumendo**

L'obiettivo del *prodotto medicinale*, riassumendo, è quello di fornire il farmaco in appropriata concentrazione all'organo bersaglio ed il successo della relativa è dato da:

- *Compliance del paziente*;
- *Minima variazione intersoggetto*;
- *Minima variazione intrasoggetto*;
- *Controllo del rilascio del farmaco (attraverso una soluzione dell'API o tramite un sistema di rilascio complesso, Drug Delivery System)*.

La tipologia di forma farmaceutica permette:

- *Dosaggio esatto del farmaco*;
- *Somministrazione secondo la via desiderata*;
- *Protezione del farmaco ed inibizione della metabolizzazione*;
- *Controllo della liberazione del farmaco*;
- *Direzionamento del farmaco (targeting) verso un organo o un altro sito specifico dell'organismo*.

Qualità e farmaco del farmaco dipendono da:

- *Design del farmaco*;
- *Tipologie di eccipienti*;
- *Metodi di fabbricazione*;
- *Procedure di controllo*;
- *Convenienza e facilità di uso*.

Per quanto riguarda eventuali perdite di attività terapeutica, occorre tenere di conto:

- *Cambiamenti fisici nelle FF*: modificazioni degli eccipienti per luce, calore, umidità, ecc...;
- *Cambiamenti fisici del farmaco*: ad esempio, formazione di polimorfi stabili;

- **Modificazioni chimiche degli eccipienti:** ad esempio, alterazioni del rivestimento delle compresse;
- **Formulazione impropria delle FF.**

Dato che la forma farmaceutica è strettamente collegata all'attività del farmaco, talvolta in modo drammatico, la *biofarmaceutica* si occupa di studiare e definire le variazioni dei profili farmacocinetici dipendenti dalla forma farmaceutica stessa.

### **GALENICA**

La *galenica* è la preparazione di farmaci e rimedi da droghe grezze o sostanze ausiliarie, per cui la *preparazione galenica* è una composizione di principi attivi preparata dal farmacista.

Il D.Lgs. 219/06 identifica e distingue sia il *preparato magistrale* dal *preparato officinale*:

- **Preparato Magistrale:** medicinale preparato in farmacia secondo prescrizione medica e solo per uno specifico paziente (Art.3, c.1, Lett.A);
- **Preparato Officinale:** medicinale preparato in farmacia secondo specifiche della F.U.I. e destinato ad essere fornito direttamente ai clienti della farmacia (Art.3, c.1, Lett.B).

Oltre alle indicazioni date dalla prescrizione medica, nell'allestimento delle preparazioni occorre tenere conto anche delle indicazioni date dalla F.U. XII edizione anche su tanti altri aspetti

- **Tabella III:** sostanze definite *veleni*, dispensabili con RNR;
- **Tabella IV:** sostanze dispensabili con RR;
- **Tabella V:** sostanze dispensabili con RNR;
- **Tabella VI:** strumenti ed apparecchiature obbligatorie;
- **Tabella VII:** sostanze definite *stupefacenti* o *psicotrope* dispensabili con RMR o altro, secondo collocazione della sostanza in diversa sezione;
- **Tabella VIII:** dosi abituali e tossiche, massime e minime utilizzabili in terapia.

### **In laboratorio**

Prima di procedere all'allestimento della preparazione, è buona norma seguire specifiche procedure di *controllo preliminare*:

- Allestibilità della preparazione secondo la *procedura operativa*;
- Incompatibilità chimico-fisiche;
- Esecuzioni di eventuali calcoli.

Si allestisce quindi un foglio di lavorazione cui è assegnato un numero progressivo con numerazione annuale che deve comparire sia sull'etichetta che sul foglio di lavorazione stesso.

Il foglio deve altresì contenere:

- Nome medico;
- Nome paziente;
- Data preparazione;
- Numero progressivo;
- Forma farmaceutica;

- Posologia;
- Composizione quali trattino quantitativa;
- Numero di riferimento interno.

Occorre altresì indicare:

- Prezzo praticato;
- Contenitore usato;
- Sigla del preparatore;
- Data limite di utilizzo;
- Procedure operative;
- Firma del responsabile.

Nel foglio di lavorazione si può *omettere il riferimento alle procedure operative* nel caso sussista una sola procedura per forma farmaceutica.

Al termine della lavorazione, il *farmacista preparatore* sigla o firma il foglio di lavorazione mentre il *farmacista responsabile del laboratorio* controlla il modulo ed accetta o rifiuta la lavorazione apponendo la propria firma sul documento.

Per quanto riguarda la *data limite di utilizzo* essa dipende principalmente dalla forma farmaceutica utilizzata:

- **Formulazioni solide, liquide non acquose, a contenuto alcolico superiore al 25%:** non oltre al 25% in più del più breve periodo di validità e comunque non oltre i 6 mesi;
- **Altre preparazioni:** non oltre i 30 giorni dalla preparazione. Il limite è modificabile sulla base di dati provenienti dalla letteratura oppure tramite l'utilizzo di conservanti.

Su ogni prodotto deve essere affissa un'etichetta indelebile, chiara e facilmente leggibile che deve riportare:

- Nome, indirizzo, numero di telefono della farmacia;
- Numero di lotto o riferimento interno;
- Quantità o numero dosi-forma;
- Nome del medico prescrittore;
- Data di preparazione;
- Nome del paziente;
- Data limite di utilizzo;
- Prezzo praticato;
- Composizione quali-quantitativa: completa di tutti i principi attivi e degli eccipienti (procedure semplificate DM Salute 18.11.2003), in caso di preparazioni iniettabili è necessaria la composizione quali-quantitativa completa.

Per chi segue le *procedure semplificate (DM Salute 18.11.2003)* è obbligatorio riportare la composizione quali-quantitativa completa dei principi attivi e degli eccipienti: copia dell'etichetta deve essere apposta su una copia della RR su cui apporre anche la firma dell'operatore.

Per chi invece segue le *NBP integrali* basta riportare la composizione quali-quantitativa dei principi attivi e qualitativa degli eccipienti e conservare il foglio di lavorazione per sei mesi, durata massima di validità di un preparato.

Oltre a quanto specificato sopra, nell'etichetta devono essere presenti le *specifiche indicazioni* previste da leggi e regolamenti, *istruzioni e precauzioni per uso e conservazione* oltre al prezzo scorporato nelle sue singole componenti. Per chi utilizza le NBP, il *foglio di lavorazione*, anche elaborato digitalmente ma conservato in cartaceo, costituisce *copia fedele della RR* assolvendo al conservare copia della ricetta. In caso di RNR, il foglio di lavorazione va accluso alla ricetta stessa.

### **Scheda di procedura operativa**

Una delle attività da svolgere nel laboratorio galenico riguarda la compilazione della documentazione, tra cui la procedura operativa: ogni farmacista dovrà compilare un singolo modulo per ogni procedura eseguita.

Ogni preparazione deve avere un nome che la Farmacopea ha identificato per quello specifico prodotto e nelle specifiche preparazioni farmaceutiche, estratte dal Formulario Nazionale e dalle edizioni precedenti della farmacopea che costituivano i volumi a parte.

La *scheda di procedura operativa* deve contenere:

- *Numero progressivo;*
- *Denominazione della preparazione (secondo Farmacopea);*
- *Composizione quali-quantitativa;*
- *Metodo di preparazione completo;*
- *Caratteri della preparazione:* aspetto chimico-fisico;
- *Modalità di conservazione:* specificare le precauzioni per conservare correttamente il prodotto;
- *Avvertenze da indicare in etichetta:* indicare se è presente un veleno, uno stupefacente o doping, per uso interno o esterno, avvertenze essenziali;
- *Controlli di qualità:* se necessari vanno specificati;
- *Periodo di validità:* per tempi non superiori a 30 giorni per le preparazioni acquose, non più di 6 mesi per le non acquose;
- *Note terapeutiche e d'uso:* indicate direttamente in ricetta o in Farmacopea;
- *Note legislative:* indicare se farmaco SOP, OTC, con obbligo di ricetta medica o con obbligo di ricetta medica da rinnovare volta per volta.

### **Foglio di lavoro**

Secondo le NBP, prima di procedere ad allestire le preparazioni, è necessario compilare il *foglio di lavoro*.

Oltre ad aver verificato la pulizia dei locali, degli utensili e delle attrezzature, è necessario indicare:

- *Nome della preparazione;*
- *Nome del paziente:* se indicato e se necessario;
- *Nome del medico;*
- *Posologia:* se indicata e se necessaria;

- *Numero della relativa procedura operativa;*
- *Data di preparazione;*
- *Data di erogazione della ricetta;*
- *Composizione quali-quantitativa:* completa per eccipienti e principi attivi, oltre all'indicazione delle sostanze usate per motivi tecnici;
- *Tipo di contenitore usato;*
- *Avvertenze;*
- *Data limite di utilizzo;*
- *Sigla dell'operatore;*
- *Eventuali controlli di qualità effettuati.*

Al termine delle operazioni, il farmacista deve provvedere a ripulire il locale e gli utensili ed attrezzature effettivamente usati.

### **Etichetta**

Il processo di etichettatura è una *procedura codificata* facente parte della tecnica galenica.

Deve riportare:

Farmacia .....	Dr. .... <small>nome / cognome</small>	
Via .....	n ..... Città .....	
Tel. ....	Fax ..... <small>facoltativo</small>	E-mail: ..... <small>facoltativo</small>
N. ....	Data .....	Dott. ....
Nome del paziente (o codice alfanumerico) se indicato sulla ricetta .....		
Zolfo g 0,5 Acido salicilico g 3 Vaselina filante bianca g 30 .....		
Prezzo sostanze € .....	Onorario professionale € ..... <small>x,xx</small>	Totale € .....
Diritto addizionale € .....	Contenitore ..... € .....	
Usso Esterno	Data limite utilizzo: .....	

- *Nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia;*
- *Numero progressivo della ricetta o del foglio di lavoro:* in caso di lotto, per produzioni in scala ridotta, deve essere riportato il medesimo numero progressivo su tutti gli allestimenti appartenenti al singolo foglio di lavoro;
- *Nome del medico prescrittore e del paziente:* solo se necessari. In caso di officinali SOP non apporre né l'uno né l'altro, in caso di officinali con necessità di ricetta medica, apporre al momento della vendita;
- *Data di preparazione e data limite di utilizzo;*
- *Composizione:* in caso di utilizzo di procedure

accreditate FOFI è sufficiente la composizione quali-quantitativa dei principi attivi e solo qualitativa degli eccipienti. In ogni caso, i componenti devono essere indicati con la denominazione comune;

- *Prezzo praticato:* in caso di preparazione magistrale, deve essere apposto il prezzo scorporato nei suoi singoli elementi (*Sostanze, Onorario, Contenitore, Totale*);
- *Indicazione della dicitura "VELENO" in caso di presenza di sostanze velenose o classificate T o T<sup>+</sup> dal produttore;*
- *Indicazione della dicitura "SOGGETTO ALLA DISCIPLINA DEL DPR 309/90, TABELLA II, SEZIONE..." in caso di sostanza stupefacente o psicotropa;*
- *Indicazione della dicitura "DOPING" in caso di sostanza inclusa nella lista del doping;*
- *Indicazioni d'uso secondo art.37 RD 1706/38:* e.g. "uso interno", "uso esterno", "a gocce", "agitare prima dell'uso", "uso otologico", "uso veterinario", ecc...

Se nell'etichetta non è presente spazio a sufficienza per riportare tutto il contenuto, è possibile produrre un'etichetta supplementare da apporre sul contenitore oppure su un foglio opportunamente allegato al contenitore.

## Tariffazione dei medicinali

La tariffazione avviene secondo la Tariffa Nazionale dei Farmaci 2017, entrata in vigore il 9 Novembre 2017.

- Art.1: approvazione della tariffazione e specifica degli allegati;
  - Art.2:
    - C.1: tariffazione applicabile ai *farmaci umani* descritti in Art.3, c.1, Lett.A e B D.Lgs. n.219 24.06.2006 e successive modifiche; ai *farmaci veterinari* di cui agli Art.10, c.1, Lett.C e Art.11, c.1, Lett.C D.Lgs. n.193 06.04.2006; ai *preparati estemporanei* eseguiti integralmente in farmacia;
    - C.2: TFN non applicabile alle *preparazioni officinali in scala ridotta*;
  - Art.3:
    - C.1: costituzione del *prezzo finale* del preparato;
- Il diagramma illustra la formula per il calcolo del prezzo finale (TOT) di un preparato. A sinistra, cinque cerchi colorati rappresentano i componenti: SOST (giallo), PREP (azzurro), INCR (rosso), SUPPL (viola) e CONT (oro). Ogni cerchio è seguito da un segno di più (+). A destra, un segno di uguale (=) precede un cerchio verde che rappresenta il TOT (prezzo finale).
- C.2: applicazione dell'IVA sul prezzo di vendita;
  - Art.4:
    - C.1: importo delle sostanze calcolato secondo quantità dispensate con arrotondamento per eccesso o difetto alla seconda cifra decimale. N.B: l'approssimazione deve essere eseguita sulla somma delle sostanze, non sulle singole;
    - C.2: il costo applicabile per le sostanze è quello riportato nell'*Allegato A* e non può essere modificato;
  - Art.5:
    - C.1: le sostanze non comprese nell'*Allegato A*, sono computate secondo prezzo di acquisto al netto dell'IVA;
    - C.2: le spese di trasporto per dette sostanze vanno suddivise tra le somme delle sole sostanze non riportate in allegato e conteggiate al grammo, in funzione della quantità di sostanza utilizzata;
  - Art.6: i costi di preparazione dell'*Allegato B* sono omnicomprensivi degli oneri del D.Lgs. 81/2008;
  - Art.7: previsto un *incremento del 40%* sulla sola preparazione (materiali e operazioni) dei soli medicinali di cui all'Art.2, c.1;
  - Art.8:
    - C.1: supplemento di € 2,50 per categoria per la preparazione dei medicinali di cui all'Art.2, c.1 che contengono:
      - a. Una o più sostanze pericolose con "*frase di rischio H*";
      - b. Una o più sostanze di cui alla Tabella dei Medicinali, Sezioni A e B, D.P.R. n.309 09.10.1990 e successive modifiche;
      - c. Una o più sostanze il cui impiego può essere considerato doping di cui all'Art.1, Legge n.376 14.12.2000;

- C.2: se presenti sostanze appartenenti a più di una categoria di cui alle Let. A, B, C, Art. 8, c.1, il supplemento è applicabile una sola volta per categoria;
- Art.9:
  - C.1: per la dispensazione dei farmaci specificati in *orario notturno e dopo la chiusura serale*, spetta un *diritto addizionale di € 7,50 alle farmacie urbane e rurali non sussidiate* e un diritto di € 10,00 per le farmacie rurali sussidiate;
  - C.2: *addizionale di € 4,00* per dispensazione in una farmacia rurale sussidiata nelle ore di *chiusura diurne*;
  - C.3: le addizionali sono previste solo in caso di servizio *“a battenti chiusi”* o *“a chiamata”*;
  - C.4: le addizionali non sono imputabili in caso la farmacia operi *“a battenti aperti”*, anche se con sistemi che impediscono, per ragioni di sicurezza, il contatto diretto tra farmacista e cliente
  - FARMACI DI RIFERIMENTO
    - Art.2, c.1 e 3 Tariffario Nazionale Farmaceutico (Farmaci Umani e Veterinari);
    - Art.3, c.1, Lett.A e B D.Lqs. n.219 24.06.2006 (Farmaci Umani);
    - Art.2, c.1 D.Lqs. n.193 06.04.2006 (Farmaci Veterinari);
    - Art.10 D.Lqs. n.193 06.04.2006 (Farmaci Veterinari);
    - Art.11, c.1, Lett.C D.Lqs. n.193 06.04.2006 (Farmaci Veterinari);
- Art.10: i prezzi *non sono incrementabili* in alcun modo rispetto a quanto previsto dal Tariffario;
- Art.11: *sconto del 16%* previsto per *enti pubblici o privati* con finalità di beneficenza e/o assistenzialismo: sono escluse dallo sconto le addizionali dell'Art.9, i supplementi di cui all'Art.8 ed il costo del contenitore;
- Art.12: deve essere sempre presente e, disponibile al pubblico su richiesta, copia del Tariffario, anche in formato elettronico;
- Art.13: tempistiche di attuazione del decreto

Rettifica e modifica del Decreto 22.09.2017 (Pubblicato in G.U. n.24 del 30.01.2018)

*“Il D.Min.Salute 13.12.2017 sostituisce integralmente l'Allegato A e l'Allegato B del precedente decreto, facendo riferimento in particolare al prezzo delle singole sostanze”.*

## POLVERI

Una polvere è un insieme di particelle solide di forma irregolare con diametro compreso tra 0.5 e 1000 µm: lo scopo dei processi è quello di avere un insieme di particelle quanto più possibile di forma regolare sferica e con diametro uniforme.

Le polveri possono essere somministrate tal quali come forma farmaceutica oppure essere un intermedio nella produzione di compresse, paste, granulati, sospensioni, emulsioni o iniettabili.

Le polveri sono definite come *“sistema eterogeneo composto da particelle individuali casualmente disperse con presenza di spazi d'aria, impossibile da caratterizzare con unica proprietà”.*

Il tecnologo può disporre di alcune misure semi-quantitative e sfruttare specifiche proprietà delle polveri per il corretto allestimento del prodotto.

### Classificazione delle polveri

Le polveri possono essere classificate secondo più criteri.

Il primo, sebbene non riconosciuto dalla Farmacopea, prevede una classificazione secondo il diametro particellare medio.

- **Polveri micronizzate:** diametro compreso tra 0.5 e 10  $\mu\text{m}$ ;
- **Polveri molto fini:** diametro compreso tra 10 e 50  $\mu\text{m}$ . Sono definite anche *sub sieve range* poiché troppo piccole per essere analizzate tramite setacciatura;
- **Polveri fini:** diametro compreso tra 50 e 100  $\mu\text{m}$ ;
- **Polveri grossolane:** diametro compreso tra 100 e 1000  $\mu\text{m}$ ;
- **Granuli:** diametro compreso tra 1000 e 3300  $\mu\text{m}$ .

A seconda invece del numero di componenti presenti nel preparato si possono distinguere:

- **Polveri semplici:** costituite da una sola droga o medicamento;
- **Polveri composte:** costituite da più droghe mescolate con eccipienti e coadiuvanti inerti e distribuite in modo omogeneo.

Una classificazione secondo il metodo di somministrazione vede invece:

- **Polveri ad uso orale;**
- **Polveri per inalazione;**
- **Polveri ad uso topico;**
- **Polveri ad uso iniettabile.**

A seconda che si studi una polvere considerando la singola particella o il loro insieme è possibile distinguere proprietà differenti.

Ad esempio, in caso di *particelle considerate individualmente*, si osservano proprietà come *forma, dimensione, porosità, area superficiale*.

Se invece si parla di *particelle considerate nel loro insieme (bulk properties)*, allora le proprietà in gioco cambiano e si deve considerare la *scorrevolezza, area superficiale specifica, densità apparente*.

Occorre tenere conto dei fenomeni di *coesione* (tra particelle dello stesso tipo) e *adesione* (tra particelle di tipo diverso), capaci di influenzare le proprietà della polvere in bulk e in particolar modo la resistenza al movimento tra le particelle in fenomeni come *miscelazione, scorrimento, compressione*.

### Operazioni tecnologiche

Le operazioni tecnologiche eseguibili su una polvere semplice o su una polvere composta sono molteplici.

Si passa infatti dalla *macinazione* alla *miscelazione*, alla *filtrazione*, *essiccamento* e infine *sterilizzazione*.

## POLVERIZZAZIONE E ALLESTIMENTO DI UNA PREPARAZIONE

Tra le operazioni tecnologiche di base eseguibili su una polvere, la più comune e semplice da eseguire risulta essere la *polverizzazione*: eseguita in mortaio o su lastra permette di macinare ed omogeneizzare il diametro delle particelle di polvere.

Dalla semplice macinazione con mortaio e pestello è possibile passare alla *polverizzazione per intermedio* dove, tramite l'aggiunta di un terzo componente inerte e successivamente allontanabile, si ottiene di migliorare le performance di macinazione: è il caso della preparazione del *talco mentolato*, dove l'aggiunta di poche gocce di alcool o etere -che evaporeranno naturalmente in seguito- permette di solubilizzare il mentolo e miscelarlo nel talco.

Da questa tecnica è stata estrapolata la *levigazione*, tecnica di macinazione che prevede che la polvere sia impastata con un liquido con cui risulti immiscibile e, al suo interno, successivamente triturrata: è una tecnica vincente in caso di allestimento di sospensioni o nella preparazione delle pomate.

Tecnica differente è quella della porfirizzazione, dove la macinazione avviene direttamente su lastra di marmo o granito tramite uno specifico pestello largo e tozzo definito *mola*.

Occorre tuttavia tenere conto del fatto che, della forza applicata, solo il 2% provoca la polverizzazione mentre la restante parte è convertita in attrito e calore.

Le proprietà dei materiali stessi, ovviamente, influiscono sul processo di polverizzazione e tra questi si ricordano:

- *Durezza;*
- *Resistenza;*
- *Adesività;*
- *Temperatura di rammollimento;*
- *Contenuto di umidità.*

In caso di preparazione di una polvere composta, è buona norma l'utilizzo della tecnica delle *diluizioni geometriche o progressive*: si miscelano in rapporto 1:1 le varie polveri a partire da quella presente in quantità minore e via via aggiungendo le altre.

Nel caso di utilizzo di polveri di colore bianco, è possibile anche aggiungere carbone come vettore colorato: è possibile quindi effettuare un certo controllo di qualità sull'effettiva uniformità e correttezza di miscelazione della polvere.

Al termine della preparazione della polvere sono percorribili due strade: *medicinale multidose* o *monodose*.

Nel caso del multidose, il paziente stesso preleverà la dose necessaria al trattamento dal contenitore, nel caso del monodose, il paziente assumerà una dose preconstituita alla volta.

Nel caso del medicinale con più dosi, il farmacista dispone sul tavolo tanti foglietti di carta oleata, le *cartine*, tante sono le dosi da allestire e successivamente ripartisce la massa iniziale sui vari foglietti.

Procede quindi alla chiusura tramite doppie pieghe, all'eventuale controllo sull'uniformità di massa e al loro confezionamento in una busta di plastica con sopra l'etichetta.

Nel caso di incompatibilità tra le sostanze, sussiste la possibilità di formazione di *eutettiche a basso punto di fusione*: se presenti in piccola percentuale rispetto alla massa globale devono essere mescolate per prima cosa tra di loro ed il prodotto pastoso poi incorporato negli altri ingredienti.

Nel *Medicamenta, Vol.I* sono riportate le incompatibilità dei principi attivi più noti: l'aggiunta di componenti inerti può aiutare ad evitare queste problematiche, come nel caso del *talco mento-canforato*. In questo caso, l'aggiunta di ossido o di carbonato di magnesio come componente inerte permetterà di evitare che le due sostanze entrino in contatto.

### Caratteristiche delle polveri

Tre sono le caratteristiche principali di cui tenere conto nello studio di una polvere ad uso farmaceutico: *area superficiale specifica*, *volume* e *forma* delle particelle.

Per quanto riguarda l'*area superficiale specifica*, essa rappresenta l'area della polvere stessa per unità di volume o di peso ed è espressa dalla formula

$$S_{sp} = \frac{A}{V} = \frac{6l^2}{l^3} = \frac{6}{l}$$

dove  $l$  indica la misura del lato di una particella di polvere di forma cubica.

Nel caso di una particella di forma sferica otterrei invece

$$S_{sp} = \frac{6}{d}$$

Dove  $d$  indica il diametro della particella.

È immediata l'osservazione che l'area superficiale specifica aumenti al diminuire delle dimensioni delle particelle: per passare dall'*area superficiale specifica per unità di volume* all'*area superficiale specifica per unità di massa* è sufficiente dividere il valore ottenuto per la densità della sostanza.

Per quanto riguarda la *forma*, tanto più essa è omogenea e tendente alla forma sferica, tanto minori saranno le possibilità di insorgenza di fenomeni di *segregazione* durante le fasi di conservazione del prodotto e tanto migliori saranno le performance tecnologiche e farmacologiche del prodotto.

Volume, forma e  $S_{sp}$  possono influenzare:

- *Biodisponibilità del farmaco;*
- *Velocità di sedimentazione, caratteristiche del sedimento, proprietà reologiche delle sospensioni;*
- *Natura del mezzo necessario per l'eventuale filtrazione;*
- *Caratteristiche di scorrimento;*
- *Tollerabilità locale dei prodotti ad uso oftalmico e topico.*

I *metodi di misura*, necessari per classificare le polveri a seconda della loro dimensione e forma, sono molteplici:

- **Setacciatura:** utilizzo di setacci. È uno dei metodi più semplici ma la classificazione delle polveri dipende principalmente dalla quantità di materiale caricato, dall'intensità e durata dello scuotimento e dalla possibilità di allestire una procedura con più setacci in serie;
- **Sedimentazione:** è una procedura valida per particelle con diametro inferiore a 5  $\mu\text{m}$ . La velocità con cui una particella si sedimenta all'interno di un fluido è descritta dalla *legge di Stokes*;
- **Tecniche microscopiche:** l'osservazione può essere condotta tramite microscopio ottico o elettronico ma il limite posto all'analisi è derivato dalla capacità dell'occhio umano di analizzare solo un numero limitato di particelle alla volta;
- **Coulter counter:** è un'analisi basata sulla variazione del campo elettrico generato da una coppia di elettrodi immersi in un liquido conduttore quando tra di essi si interpone una particella in sospensione;
- **Diffrazione laser:** la luce incidente sulla particella è diffusa con un angolo inversamente proporzionale al volume della stessa. Un rilevatore per luce laser è in grado di misurare l'intensità della radiazione;
- **Metodo della permeabilità all'aria:** misura la resistenza alla permeazione di un fluido attraverso un letto di polvere compatto: si applica la *legge di Poiseuille* ed è un metodo usato anche in Farmacopea. Si compattano le particelle e si valuta la capacità dell'aria di fluire all'interno: in base al tempo e alla forza impiegata, si risale alla grandezza delle particelle. Maggiore è l'area superficiale per grammo di materiale compattato, maggiore sarà la resistenza al flusso e minore la permeabilità.

### Analisi granulometrica

#### SETACCIATURA

Rappresenta la metodica di analisi più popolare ma presenta la limitazione di non poter essere operata su particelle molto fini.

È un'analisi adatta per polveri con diametro particellare medio superiore a 75  $\mu\text{m}$ : può essere comunque utilizzata su polveri più fini a patto che il metodo venga validato.

In ambito farmaceutico rappresenta il metodo di analisi più utilizzato per una classificazione relativamente grossolana di polveri e granuli a composizione omogenea.



Oltre alla limitazione posta dal diametro particellare, un altro vincolo è imposto dalla necessità di caricare una quantità importante di polvere (almeno 25 g, in funzione della densità della sostanza e dei setacci) e dalla difficoltà intrinseca nel setacciare materiale lipofilo.

La procedura di analisi è abbastanza semplice in quanto si va a costituire una pila di setacci in ordine decrescente rispetto alla luce netta e, dopo il caricamento della polvere nel primo setaccio, viene avviato il macchinario: la movimentazione del macchinario avviene in maniera controllata, potendo regolare il tempo e la frequenza di spostamento.

La setacciatura prosegue fino a completa suddivisione, cioè fino a che la distribuzione del campione non cambia in maniera significativa: questa operazione è condotta generalmente tramite il *vibroaglio*, apparato in grado di mettere in vibrazione il sistema.

Il passaggio della polvere è influenzato dalla *larghezza* e dallo *spessore* delle particelle ed è fondamentale che l'operazione avvenga in condizioni tali da non far variare l'umidità della polvere: per fare ciò, spesso la setacciatura avviene a macchinario chiuso.



I setacci utilizzati variano per *dimensioni* e *materiale di costruzione* oltre alla variabilità nella *dimensione delle maglie*: le dimensioni delle maglie possono essere indicate in *mm* o in  $\mu\text{m}$  oppure in *mesh*, cioè numero di aperture presenti in 2,52 cm.

I setacci vengono scelti in modo tale da comprendere l'intero intervallo delle dimensioni particellari del campione in esame, con una progressione nella sezione delle maglie dell'ordine di  $\sqrt{2}$ .

Il *punto finale* dell'analisi tramite setacciatura avviene quando la massa trattenuta nei setacci *non cambia più del 5% dopo più cicli di setacciamento*: se più del 50% della massa totale si trova in un qualunque setaccio, salvo diversa indicazione nella specifica monografia, è conveniente ripetere il saggio aggiungendo un setaccio di misura intermedia.

La normativa riguardante la produzione dei setacci più adottata in Europa è la DIN ISO 3310-1: prevede che il setaccio abbia specifiche misure per altezza, diametro dei setacci e maglie.

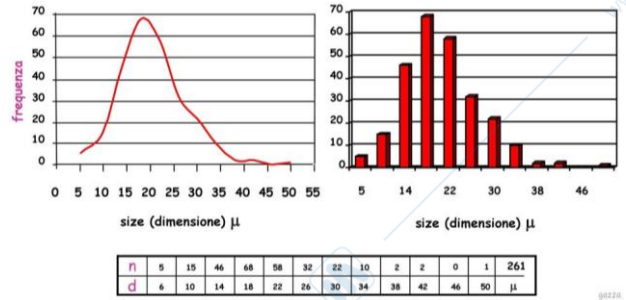
Per quanto riguarda l'agitazione, in commercio sono disponibili diversi sistemi di agitazione delle polveri che possono risultare utili in fase di setacciatura: diversi metodi possono dare luogo a diversi risultati per le analisi tramite setacciatura e determinazione del punto finale.

Sono disponibili metodi di agitazione meccanica ed elettromagnetica che permettono un movimento di agitazione sia verticale che circolare orizzontale oppure sistemi che applicano scosse meccaniche in associazione a movimenti circolari orizzontali.

È possibile prevedere due grandi gruppi di analisi granulometrica:

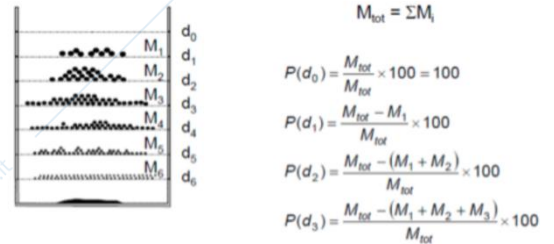
- **Agitazione meccanica:** detta anche "*setacciatura a secco*". È condotta realizzando dapprima una pila di setacci tarati con diametro decrescente delle maglie e poi ponendo il materiale nel setaccio a maglie più larghe: la macchina è messa in funzione a cicli di 5' e viene pesato il contenuto di ogni setaccio;
- **Metodi di trascinamento mediante aria:** questa analisi può essere condotta mediante una corrente d'aria che attraversa un singolo setaccio ("*setacciatura a getto d'aria*") o tramite *ultrasuoni*. La metodica utilizzata per la determinazione della granulometria è pressappoco la stessa dell'analisi condotta tramite agitazione meccanica.

I dati provenienti dalla setacciatura sono trattati ed elaborati, suddividendo l'intervallo dimensionale in 10 classi con ampiezza di 12  $\mu\text{m}$  ciascuna: il diametro medio delle particelle trattenute in ogni setaccio è una classe e costituisce la media tra la luce dello stesso setaccio e del successivo. Generando un istogramma delle classi è possibile definire una *curva di frequenza "a campana"*, simmetrica per il valore medio (e.g.: la classe di polvere contenuta tra il setaccio da 500 e da 700  $\mu\text{m}$  è 600  $\mu\text{m}$ ).



Il *diametro medio* è definito come la media ponderata delle classi di polveri riferite alla massa della polvere contenuta nei singoli setacci.

Per quanto riguarda l'analisi granulometrica richiesta dalla Farmacopea Ufficiale, le polveri sono suddivise a seconda del passaggio da un setaccio o un altro:



- **Polvere grossolana:** non meno del 95% in massa della polvere passa attraverso il setaccio n.1400 e non più del 40% attraversa il n.355;
- **Polvere moderatamente fine:** non meno del 95% in massa della polvere passa attraverso il setaccio n.355 e non più del 40% attraversa il n.180;
- **Polvere fine:** non meno del 95% in massa della polvere passa attraverso il setaccio n.180 e non più del 40% attraversa il n.125;
- **Polvere molto fine:** non meno del 95% in massa passa attraverso il setaccio n.125 e non più del 40% attraversa il n.90;
- **Polvere caratterizzata dal singolo numero di setaccio:** non meno del 97% della massa della polvere passa dallo specifico setaccio.

### AREA SUPERFICIALE SPECIFICA PER PERMEABILITÀ ALL'ARIA

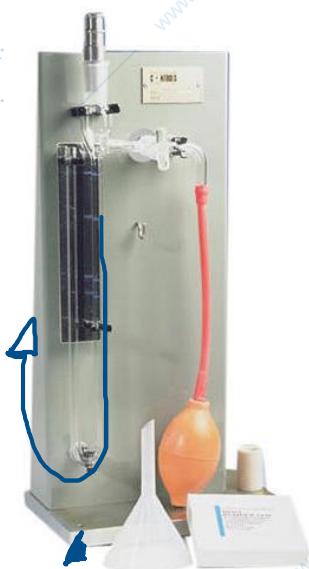
Questo tipo di analisi risulta utile laddove il campo di granulometria risulti inferiore alla più piccola apertura delle maglie di un setaccio: l'analisi è condotta su polveri secche ed il risultato è espresso in  $\text{m}^2/\text{g}$ .

La resistenza alla permeazione di un fluido attraverso un letto di polvere compattato dipende dall'area superficiale di quest'ultimo: maggiore sarà l'area superficiale e minore sarà la permeabilità all'aria.

L'apparecchio di misurazione è costituito da due parti:

- *Una cella di permeabilità:* un cilindro del diametro interno di 12,6 mm in vetro o metallo inalterabile contenente la polvere;
- *Un manometro "ad U":* costituito da un tubo di vetro, opportunamente piegato "ad U" con un diametro interno di 7 mm ed uno spessore di 2 mm.

Una volta caricata la polvere all'interno della cella di permeabilità e compattata con l'ausilio di specifici pistoni, la stessa cella è collegata al manometro: questi,



precedentemente riempito di *dibutile ftalato* colorato oltre il livello di equilibrio e con i rubinetti dapprima chiusi, è libero poi di comprimere la sacca d'aria tra il liquido stesso e la polvere fino al suo attraversamento.

Il tempo necessario al passaggio dell'aria è definito *tempo di flusso* ed è stretta funzione della resistenza alla permeabilità offerta dalla polvere: da questo si ricava l'area superficiale sfruttando una forma modificata della *legge di Poiseuille*.

#### AREA SUPERFICIALE SPECIFICA PER PERMEABILITA' ALL'ARIA

$t$  = tempo di flusso in secondi,

$\eta$  = viscosità dinamica dell'aria in millipascalsecondi (vedi Tabella 2.9.14.-1).

$K$  = costante dell'apparecchio, determinata con l'Eq. (4),

$\rho$  = densità della sostanza in esame in grammi per millilitro,

$\varepsilon$  = porosità del letto compattato di polvere.

$$S = \frac{K\sqrt{\varepsilon}\sqrt{t}}{\rho(1-\varepsilon)\sqrt{\eta}}$$

#### ANALISI DIMENSIONALE DELLE PARTICELLE DI POLVERE TRAMITE CONTATORE COULTER

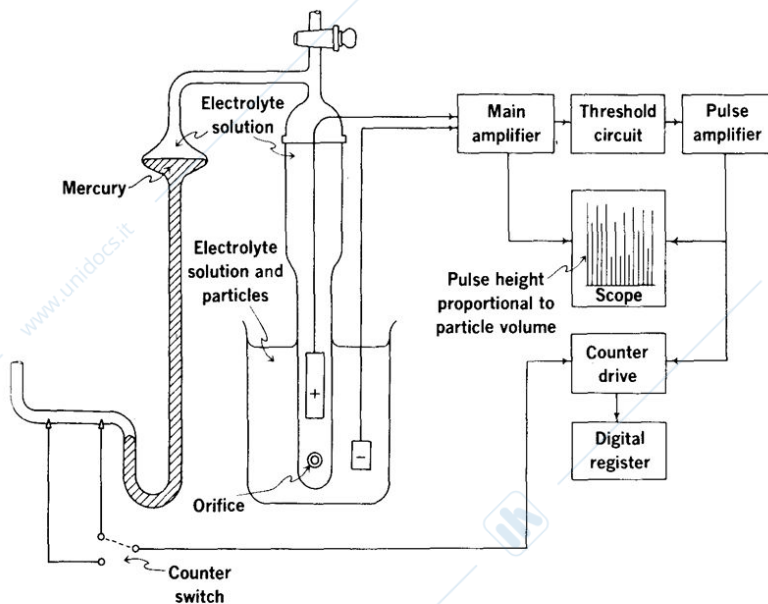


Fig. 16-9. Schematic diagram of a Coulter counter, used to determine particle volume.

Il coulter counter è uno strumento costituito da un piccolo tubicino in vetro, provvisto di un elettrodo e di un piccolo orifizio, inserito all'interno di un recipiente più grande contenente una sospensione delle particelle di polvere in una soluzione elettrolitica e l'altro elettrodo.

Il tubicino è collegato ad un meccanismo di pompe a vuoto tali da mantenere un volume costante di liquido all'interno del vaso ed i due elettrodi sono collegati ad appositi macchinari atti ad interpretare i dati provenienti

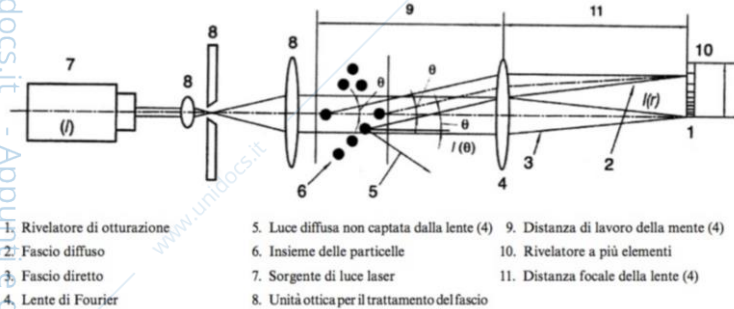
dallo strumento.

Collegando i due elettrodi al circuito delle elettroniche, l'amperometro misurerà la quantità di corrente che passa all'interno della cella: ogni volta che una particella attraversa l'orifizio (sviluppato per garantire il passaggio di una particella per volta), modifica la corrente generata dal campo elettrico dei due elettrodi.

La variazione di intensità di corrente è direttamente proporzionale al volume della particella stessa ed il macchinario può leggere fino a 4000 particelle al secondo con un diametro compreso tra 0,5 e 300  $\mu\text{m}$ .

Il limite della tecnica è determinato dal fatto che le sostanze debbano essere insolubili nel liquido di analisi e che l'orifizio del tubicino sia di dimensioni idonee al passaggio di una singola particella per volta: per ovviare a questo problema, esistono tubicini con orifizi di dimensioni differenti.

### ANALISI DIMENSIONALE PARTICELLARE DELLE POLVERI TRAMITE DIFFRATTOMETRIA LASER



Il metodo descritto è basato sulla Norma ISO 13320-1 (1999) e sulla Norma ISO9276-1 (1998).

La tecnica di diffrazione della luce laser per determinare la distribuzione delle particelle è basata sull'*analisi del profilo di diffrazione che si ottiene esponendo le particelle ad un fascio di luce monocromatica*.

Poiché la diffrazione laser non è permette la distinzione tra la diffrazione dovuta a particelle singole e quella dovuta ad agglomerati o aggregati, è opportuno procedere alla dispersione degli agglomerati prima di eseguire l'analisi.

Questa tipologia di strumentazione emette un fascio laser a bassa intensità la cui luce, incidente sulle particelle in analisi, viene diffratto con un *angolo inversamente proporzionale al volume della particella stessa*.

L'interazione del fascio con l'insieme delle particelle genera un profilo di diffusione dove le intensità luminose variano a seconda dell'angolo considerato: la distribuzione angolare totale dell'intensità è focalizzata su un rivelatore a più elementi tramite una lente o una serie di lenti, generando un *profilo di diffusione*.

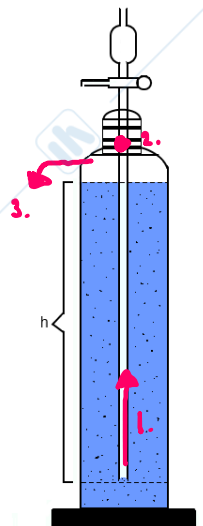
Tradizionalmente erano analizzabili solo le polveri con diametro compreso tra 0,1  $\mu\text{m}$  e 3 mm ma, grazie al progredire della tecnica, questo limite è stato superato.

In caso di sistemi polverizzati, gli *aerosol*, l'analisi è condotta per via diretta, negli altri casi la sostanza può essere dispersa in apposito liquido o convertita in aerosol tramite l'utilizzo di gas compresso.

### ANALISI DIMENSIONALE DELLE PARTICELLE DI POLVERE TRAMITE SEDIMENTAZIONE

Le particelle con un diametro inferiore ai 5  $\mu\text{m}$  possono essere analizzate mediante la tecnica della *sedimentazione gravitazionale*.

La tecnica consiste nel sospendere le particelle in un fluido e misurare la velocità di sedimentazione sotto effetto della gravità: viene utilizzato come strumento la *pipetta di Andreasen*, grosso cilindro in vetro da circa 500 mL provvisto di una pipetta interna che pesca 10 cc di liquido da 20 cm dal fondo.



La pipetta è fornita di un rubinetto a tre vie che permette di raccogliere i 10 cc e riversarli in un diverso contenitore ogni volta: una volta riempito il contenitore, si agita per rendere omogenea la miscela e si iniziano i prelievi annotando i tempi.

Il liquido prelevato è raccolto in contenitori tarati, successivamente posti in stufa e calcolato la quantità di materiale raccolto: con il procedere del tempo, la quantità di materiale raccolto sarà sempre minore poiché tenderà a stratificarsi sul fondo, fino a non essere più presente in soluzione.

Applicando la *legge di Stokes*, è possibile ricavare la velocità di sedimentazione e, successivamente, il diametro particellare.

$$V = \Delta h / \Delta t = (d_{st}^2 \cdot (\rho_s - \rho_0) g) / 18\eta_0$$

legge di Stokes

Dove  $h$  è lo spazio percorso da una particella con diametro di stokes  $d_{st}$ , nel tempo  $t$  sotto l'effetto della gravità,  $g$ .  $\rho_s$  è la densità della particella e  $\rho_0$  quella del fluido disperdente, a denominatore compare la viscosità del fluido ( $\eta_0$ ).

$$\text{Diametro volume } dv = \sqrt[3]{6 \text{ volume} / \pi}$$

$$\text{Diametro superficie } ds = \sqrt{\text{area totale} / \pi}$$

Mentre l'aumento della viscosità del mezzo diminuisce la velocità di sedimentazione, l'aumento del diametro particellare permette di ottenere una sedimentazione molto più rapida: definire una specifica dimensione delle particelle permetterà quindi di ottenere dei prodotti che andranno o non andranno a mostrare fenomeni di sedimentazione.

Il fattore  $g$  della *legge di Stokes* può essere modificato per valutare la stabilità di un prodotto nel tempo (valutazione della *shelf life*): per valutare se un determinato prodotto sedimenti o meno nell'arco di 1-2 anni, posso centrifugarlo per un certo numero di minuti e valutare il comportamento.

Gli studi volti alla valutazione della stabilità di un prodotto agiscono per due vie distinte: l'una (*studi di stabilità*) è condotta conservando il prodotto in condizioni di luce, temperatura, umidità e pH standard, l'altra è condotta con *studi di stabilità accelerata* dove tramite l'esposizioni a condizioni di stress (temperatura, pH, umidità, luce, gravità) è possibile prevedere in anticipo gran parte del comportamento del prodotto.

Gli studi di stabilità accelerata permettono di dare una stima, generalmente tenuta al ribasso, della stabilità del prodotto in attesa delle risposte più precise derivate dagli studi di stabilità condotti in condizioni standard (richiedono anni!).

### MISURAZIONE DEL DIAMETRO DI PARTICELLE AL MICROSCOPIO

Il campione di polvere da analizzare è posto in un liquido che non sciogla il materiale da osservare e la sospensione è posta su un vetrino e osservata al microscopio.

Attraverso una griglia  $\mu m$  calibrata si opera un confronto tra le particelle e le misure di riferimento, contando effettivamente il numero delle particelle assimilabili ad una determinata classe dimensionale e redigendo una apposita tabella.

Size-group	Mean of Size-group, $d$	Number in Each Size-group, $n$
4 to 7.9 $\mu m$	6 $\mu m$	5
8 to 11.9	10	15
12 to 15.9	14	46
16 to 19.9	18	68
20 to 23.9	22	58
24 to 27.9	26	32
28 to 31.9	30	22
32 to 35.9	34	10
36 to 39.9	38	2
40 to 43.9	42	2
44 to 47.9	46	0
48 to 51.9	50	1
		261

Dalla tabella, come nel caso della setacciatura, è possibile ricavare un istogramma o una curva della distribuzione delle classi granulometriche.

La misura eseguita può essere riferita a diversi parametri misurabili:

- *Diametro volume ( $d_v$ )*: diametro di una sfera ideale con lo stesso volume di una particella;
- *Diametro perimetro ( $d_p$ )*: diametro di un cerchio con un perimetro uguale alla linea esterna proiettata dalla particella;
- *Diametro area ( $d_A$ )*: diametro di un cerchio con area uguale all'area proiettata della particella in posizione casuale.

### AREA SUPERFICIALE SPECIFICA MEDIANTE ADSORBIMENTO DI GAS

L'area superficiale specifica di una polvere è determinata mediante l'adsorbimento fisico di un gas (*metodo di BET, teoria di Brunauer, Emmett e Teller*) sulla superficie di un solido e calcolando la quantità di gas adsorbita sotto forma di uno strato monomolecolare sulla superficie.

L'adsorbimento fisico è il risultato delle interazioni deboli tra le molecole stesse del gas e la superficie adsorbente del materiale in esame: la quantità di gas adsorbito è misurabile tramite una *procedura volumetrica a flusso continuo*.

La metodica di analisi consiste nel pesare accuratamente la polvere in esame in modo tale che abbia una superficie totale di circa  $1 \text{ m}^2$  in caso di utilizzo di  $\text{N}_2$  o di  $0,5 \text{ m}^2$  in caso di utilizzo di krypton: il campione viene successivamente pesato e valutata l'effettiva quantità di gas adsorbito.

Intuitivamente, maggiore è l'area superficiale specifica della polvere, maggiore sarà la sua capacità adsorbente: è una tecnica utilizzata per effettuare controlli di qualità sui preparati farmaceutici circa la granulosità di un preparato.

### Ulteriori proprietà delle polveri

Tra le molteplici proprietà delle polveri, alcune sono particolarmente utili per le operazioni tecnologiche.

La *densità*, infatti, definisce il rapporto tra massa e volume di una sostanza mentre la *scorrevolezza* descrive l'angolo di riposo della polvere.

L'*assestamento* descrive come le particelle si orientino all'interno dello spazio e la *porosità* è la definizione del rapporto tra volume degli spazi vuoti e volume apparente della polvere ed è strettamente collegata alla densità della polvere stessa.

### DENSITÀ

La densità d'insieme di una polvere dipende sia dalla densità delle particelle sia dalla loro disposizione spaziale all'interno dello strato di polvere.

La densità di insieme (*bulk*) è espressa in  $\text{g/mL}$  o  $\text{g/cm}^3$ , nonostante l'unità di misura SI risulti essere il  $\text{kg/m}^3$ : questo avviene perché la misura volumetrica avviene all'interno di cilindri graduati.

A differenza di gas e liquidi la cui densità dipende esclusivamente da temperatura e pressione, nel caso di particelle di polvere essa dipende dalla *struttura cristallina* e dal *grado di cristallizzazione*.

Per una particella solida (amorfa), la densità può dipendere anche dalla storia della preparazione e dai trattamenti cui è stata soggetta: a differenza dei fluidi, quindi, la densità di due solidi chimicamente equivalenti può differire e questo riflette una differenza nella struttura stessa dello stato solido.

La densità di una particella solida può assumere valori differenti in funzione del metodo usato per misurare il volume della particella, per cui è utile distinguere tre livelli di espressione della densità:

1. Densità di cristallo o densità reale

Include solo la frazione solida del materiale: è la massa media per unità di volume, in assenza di tutti gli spazi che non sono parte fondamentale del reticolo cristallino molecolare.

La *densità di cristallo* è calcolata usando dati cristallografici e massa molecolare della sostanza mentre la *densità reale* è calcolata con la formula  $\rho_p = \text{peso} / \text{volume vero}$  dove il volume vero è ricavato tramite misurazione con picnometro ad elio, noto per la sua capacità di penetrare all'interno di pori chiusi di dimensioni piccolissime;

2. Densità di particella o densità granulare

Questa misura include anche il volume dovuto ai pori intra-particellari per cui dipende dal volume stesso, dipendente a sua volta dal metodo di misurazione utilizzato:  $\rho_g = \text{peso} / (\text{volume vero} + \text{volume dei pori presenti nelle particelle})$ ;

3. Densità di un insieme di particelle

La densità di un insieme di particelle (*densità in bulk*) risulta comprensiva anche del volume vuoto interparticellare formatosi nel letto della polvere. La densità di un insieme di particelle è chiamata anche densità apparente:  $\rho_b = \text{peso} / (\text{volume vero} + \text{volume spazi intra- e interparticellari})$ .

A seconda della disposizione delle particelle e dell'effetto di leggere perturbazioni sullo strato di polvere, è possibile osservare diversi valori di densità apparente: è un parametro molto difficile da misurare con buona riproducibilità e, nella presentazione dei risultati, è necessario specificare la metodica di misurazione.

Il *volume relativo* ( $V_r$ ) risulta essere il rapporto tra il *volume vero* ( $V_t$ ) di una polvere ed il suo volume misurato in specifiche condizioni sperimentali ( $V$ ):  $V_r = V/V_t$ . Poiché la presenza di vuoti influisce sul volume effettivo del solido, eliminando l'aria si ottiene  $V_r = 1$ .

La *densità al versamento* ( $d_A$ ) si ottiene immettendo delicatamente e senza compattare, 100 g di prodotto ( $m$ ) con un'accuratezza dello 0,1% all'interno di un cilindro e se ne misura il volume apparente ( $V_0$ ) e calcolando la *densità d'insieme* tramite la formula  $d_A = m/V_0$ .

La *densità da compattazione* ( $d_T$ ) è ricavata dalla misura del volume di una polvere precedentemente sottoposta ad assestamento tramite compattazione.

La FU prevede una specifica metodica per la valutazione dei volumi apparenti prima e dopo impaccamento:

1. Prelievo di 100 g di sostanza o una massa nota con volume non compattato compreso tra 50 e 250 mL;
2. Introdurre in cilindro asciutto e senza impaccare;
3. Leggere il volume della polvere non impaccata approssimando al mL più prossimo ( $V_0$ );

4. Attivare il macchinario per l'assestamento generando 10, 50 e 1250 colpi e leggere i relativi valori ( $V_{10}$ ,  $V_{50}$ ,  $V_{1250}$ , ecc...);
5. Se il volume tra  $V_{500}$  e  $V_{1250}$  è superiore a 2 mL, effettuare altri 1250 colpi ( $V_{2500}$ ).

Elaborando i dati è possibile esprimere:

- a. *Volumi apparenti*
  - Volume apparente prima dell'impaccamento o volume campione come tale ( $V_0$ );
  - Volume apparente dopo impaccamento o volume impaccato ( $V_{1250}$  o  $V_{2500}$ );
- b. *Capacità di impaccamento*: differenza tra  $V_{10}$  e  $V_{300}$ ;
- c. *Densità apparenti*:
  - Densità prima dell'impaccamento o densità del campione come tale (densità al versamento,  $d_A$ );
  - Densità apparente dopo impaccamento o densità del prodotto impaccato ( $d_T$ , alternativamente calcolata come  $m/V_{1250}$  o  $m/V_{2500}$ ).

La densità apparente e la densità compattata permettono di calcolare lo spazio occupato dalla miscela di polveri e, perciò, determinare la *volumetria del miscelatore*: in aggiunta a ciò, con opportune elaborazioni è possibile arrivare a predire la *scorrevolezza* e la *comprimibilità*.

L'*indice di Hausner* (o *indice di comprimibilità*) è definito dal rapporto tra  $d_A$  e  $d_T$ :  $H_R = d_T/d_A$ . Valori di  $H_R < 1.25$  indicano una polvere dotata di *buona scorrevolezza*, mentre valori  $H_R > 1.5$  sono indice di una polvere a *bassa scorrevolezza*.

L'*indice di Carr* mette sempre in relazione le due densità per valutare la scorrevolezza di una polvere:  $CI(\%) = \frac{d_T - d_A}{d_T} \times 100$  oppure  $CI(\%) = \left(1 - \frac{V_T}{V_A}\right) \times 100$ .

Se  $1.25 < H_R < 1.5$  e  $18\% < CI < 35\%$ , allora è suggerito aggiungere un glidante nella formulazione per aumentare la scorrevolezza della miscela.

### SCORREVOLEZZA

Il controllo della velocità di scorrimento di una polvere attraverso un orificio è uno dei metodi migliori per determinare l'attitudine di una polvere allo scorrimento: la proprietà deriva dall'entità delle forze di attrazione interparticellare, dipendenti a loro volta da dimensione, forma, porosità e tensione superficiale delle particelle.

Di conseguenza, particelle di dimensioni maggiori risulteranno più scorrevoli di particelle di dimensione inferiore che, di contralto, tendono a rimanere adese tra loro.

È utile effettuare un controllo "in continuo" poiché si osservano flussi pulsanti anche in materiali scorrevoli, con cambi di velocità via via che il recipiente si svuota.

La velocità di scorrimento è generalmente misurata come "*massa per unità di tempo*" che fluisce attraverso diversi recipienti (imbuti, cilindri, tramogge).

La scorrevolezza non è una proprietà intrinseca ma dipende in gran parte dal metodo di analisi impiegato e tra i parametri in grado di influire sulla misurazione occorre ricordare:

- *Diametro e forma dell'orifizio;*
- *Natura del materiale del contenitore (metallo, vetro, plastica);*
- *Diametro ed altezza del letto di polvere.*

A causa dell'alta variabilità delle misurazioni è buona norma attenersi a quanto prescritto dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, utilizzando metodi standardizzati.

### Saggio di scorrimento FU

È effettuata per valutare la capacità di solidi suddivisi (polveri e granulati) a scorrere verticalmente in condizioni definite.

A seconda delle caratteristiche del materiale da saggiare, vengono utilizzati imbuto con o senza gambo, con differenti angoli e orifizi di diversi diametri: devono essere posti verticalmente tramite opportuni dispositivi e protetti da vibrazioni.

L'apertura alla base deve essere occlusa senza comprimere la polvere e aperta solo al momento necessario: la quantità di campione caricato dipende dal tipo di materiale da analizzare.

All'inizio del test, ripetuto per tre volte, viene aperto l'orifizio e misurato il tempo necessario a svuotare l'imbuto e i risultati possono essere espressi:

- *Media delle determinazioni:* se nessun valore si discosta dalla media di più del 10%;
- *Intervallo dei valori:* se nessun valore si discosta dalla media del 10%;
- *Grafico cartesiano:* massa fluita in funzione del tempo;
- *Tempo infinito:* il materiale non fluisce dall'orifizio.

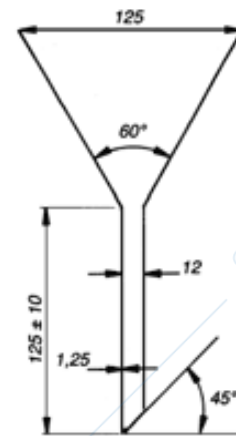
La quantità di materiale necessario ad essere caricato è generalmente di 100 g.

### Misurazione dell'angolo di riposo



Ulteriore metodo per la determinazione della scorrevolezza di una polvere è la misurazione dell'*angolo di riposo*, effettuata facendo cadere sopra una superficie circolare di diametro costante e da un'altezza ed un orifizio standardizzati, un certo quantitativo di polvere atto a formare una "montagnetta".

La misura dell'altezza del cumulo ( $h$ ) rispetto al raggio della base dello stesso ( $r$ ) fornisce l'angolo di riposo dove angolo e scorrevolezza sono inversamente proporzionali: generalmente, un angolo di  $50^\circ$  è indice di bassa scorrevolezza mentre uno di  $25^\circ$  indica una buona proprietà di scorrimento.



La misurazione dell'angolo è dato dalla formula  $\tan(\theta) = \frac{h}{r}$ .

Se le particelle risultano poco scorrevoli il cono risulterà più alto mentre, in caso di particelle più scorrevoli, il cono risulterà più appiattito.

Questo risulta tuttavia un metodo attendibile solo per le polveri di facile scorrimento e non è particolarmente riproducibile per gli urti interparticellari che possono influire sulla forma del cono.

### ASSESTAMENTO

L'assestamento indica come le particelle di una polvere si dispongono l'una rispetto all'altra: un letto di polveri occupa tutto lo spazio a disposizione.

Supponendo di avere particelle sferiche, esse si disporranno secondo due posizioni limite:

- *Assestamento romboedrico*: le particelle sono una vicino all'altra e formano un assestamento chiuso con spazi vuoti minimi pari al 26%;
- *Assestamento cubico*: le particelle hanno un assestamento più libero ed aperto con spazi vuoti pari al 48% minimo.

In realtà si tratta di valori pressoché impossibili da ottenere a causa delle *dimensioni non sferiche delle particelle* che assumeranno posizioni intermedie dove le particelle più piccole si inseriranno tra quelle più grandi: la maggior parte delle polveri ad uso farmaceutico possiede una percentuale di spazi vuoti compresa tra il 30% e il 50%.

### POROSITÀ

La *porosità* di una polvere è definita come il rapporto tra il *volume degli spazi vuoti* ( $V_v$ ) ed il *volume apparente* ( $V_b$ ) della stessa

$$E(\%) = \left( \frac{V_v}{V_b} \right) * 100$$

Ma poiché è valida la relazione

$$V_v = V_b - V_t$$

allora è anche vero che

$$E(\%) = \frac{V_b - V_t}{V_b} * 100 = \left( 1 - \frac{V_t}{V_b} \right) * 100$$

Da questo si evince come la porosità sia strettamente collegata alla densità.

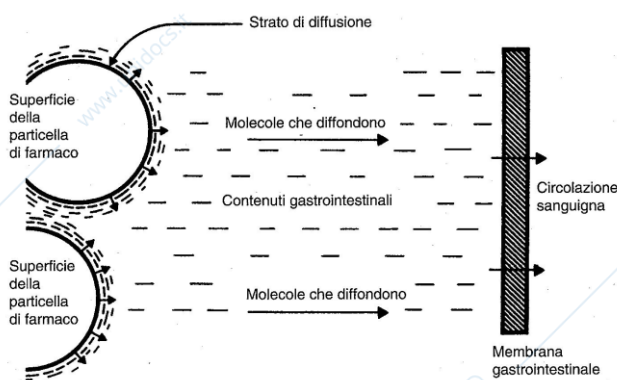
### Dissoluzione di una polvere

La grandezza delle particelle è fondamentale per la biodisponibilità dei principi attivi che, per poter esplicare la propria azione farmacologica, devono essere *solubilizzati*.

La solubilità dipende dalla grandezza delle particelle: particelle molto fini presentano un'area superficiale specifica molto ampia e, quindi, si solubilizzano più rapidamente.

Per avere un effetto farmacologico è importante che il farmaco agisca in breve tempo per cui la grandezza particellare è legata a stretto giro all'efficacia del farmaco: il processo di dissoluzione avviene anche dalla superficie di una compressa, ma più lentamente.

La diffusione di un farmaco e il suo assorbimento dalle membrane intestinali dipendono essenzialmente dalla sua dissoluzione: la particella solida di per sé non esiste come attivo.



All'interfaccia solido/liquido della particella solida si ha il processo di *dissoluzione* dove si forma uno strato di diffusione con la più alta concentrazione di farmaco: allontanandosi via via dall'interfaccia, la concentrazione andrà diminuendo.

Il processo di dissoluzione è regolato dalla *Equazione di Noyes-Whitney*

$$\frac{dM}{dt} = kA(C_s - C) \text{ dove } k = \frac{D}{h}$$

L'aumento della superficie specifica delle materie prime può essere utile poiché l'aumento della superficie di contatto del solido con il solvente accresce la velocità di dissoluzione. Inoltre, la maggiorata superficie specifica permette una miscelazione più intima del principio attivo con eccipienti solidi.

L'equazione di Noyes-Whitney spiega l'influenza dei vari fattori chimici e biologici sulla velocità di dissoluzione: se si osserva nel dettaglio il comportamento nella dissoluzione di un solido in un liquido si possono rilevare i parametri tabulati.

Termine nell'equazione	Influenzato da
<p><b>A</b></p> <p>Superficie specifica del solido non disciolto (velocità di dissoluzione aumenta ad aumentare di A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimensioni delle particelle (aumento di A al diminuire delle dimensioni);</li> <li>• Disperdibilità del solido polverizzato nel mezzo di dissoluzione;</li> <li>• Porosità delle particelle del solido</li> </ul>
<p><b>C<sub>s</sub></b></p> <p>Massima solubilità del solido nel mezzo di dissoluzione (velocità di dissoluzione aumenta proporzionalmente alla differenza tra C<sub>s</sub> e C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura;</li> <li>• Natura del mezzo di dissoluzione;</li> <li>• Struttura molecolare del soluto;</li> <li>• Forma cristallina del solido;</li> <li>• Presenza di altre sostanze</li> </ul>
<p><b>C</b></p> <p>Concentrazione del soluto in soluzione al tempo t (velocità di dissoluzione aumenta proporzionalmente alla differenza tra C<sub>s</sub> e C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume del mezzo di diminuzione (maggiore V, minore C);</li> <li>• Processi che rimuovano il soluto dal mezzo di dissoluzione (diminuisce C)</li> </ul>

<p><b>k</b> Costante della velocità di dissoluzione</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coefficiente di diffusione D del soluto nel mezzo di dissoluzione;</li> <li>• Viscosità del mezzo</li> </ul>
<p><b>h</b> Spessore dello strato di diffusione (velocità di diffusione diminuisce proporzionalmente all'aumento dello spessore dello strato diffusionale)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitazione del mezzo di dissoluzione (all'aumento dell'agitazione diminuisce lo spessore dello strato di diffusione)</li> </ul>

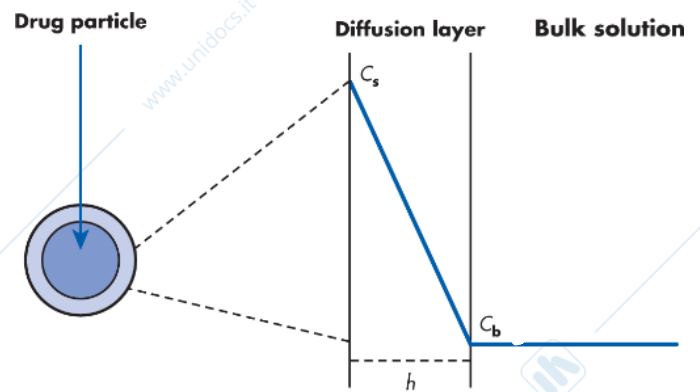
Allo stesso tempo, è possibile modificare opportunamente i parametri dell'equazione per aumentare o diminuire la velocità di dissoluzione

Parametro	Commento	Effetto finale
<b>D</b> Coefficiente di diffusione	Decresce con sostanze viscosizzanti	(-)
<b>A</b> Area del solvente	Aumento per micronizzazione farmaci amorfi	(+)
<b>δ</b> Spessore strato di diffusione	Diminuisce per aumento motilità intestinale o agitazione contenitore	(+)
<b>C<sub>s</sub></b> Solubilità strato di diffusione	Solubilità di elettroliti deboli alterata da variazioni di pH usando sali del farmaco o soluzioni tampone	(-) o (+)
<b>C</b> Concentrazione globale soluzione	Decresce per ritenzione di fluidi nello stomaco, rimozione del farmaco per ripartizione o assorbimento	(+)

### Rappresentazione grafica dell'equazione di Noyes-Whitney

Il processo di dissoluzione può essere diviso in due stadi: il primo all'interfaccia tra solido e liquido dove il solido diventa soluto ed il secondo nel quale avviene il trasporto per diffusione del soluto (soluzione in bulk).

In grafico è riportata la concentrazione del soluto in funzione della distanza: sulla superficie del solido ho la concentrazione massima,  $C_s$ , mentre al punto  $h$  ho la concentrazione  $C$ .



Source: W. Cary Hulley, Massimo M. Amiji, Thomas J. Clark: *Anatomical Pharmacy*, 3e Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Maggiore è la differenza tra  $C_s$  e  $C$  e più rapida sarà la velocità di dissoluzione, infatti

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{Vh} (C_s - C)$$

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D}{h} A (C_s - C)$$

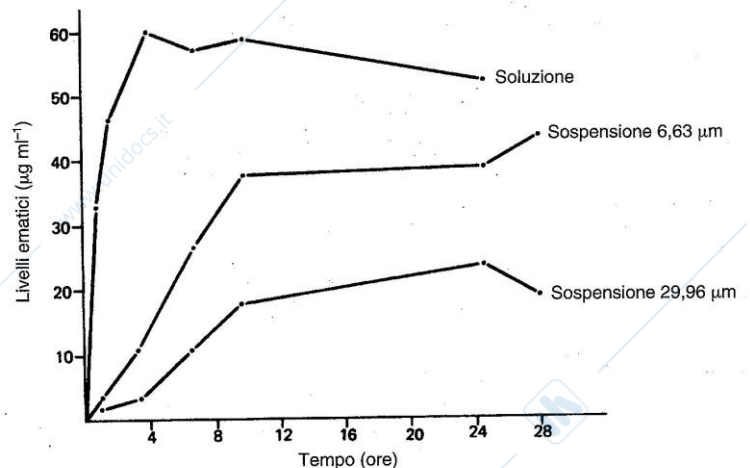
La velocità di dissoluzione è misurata in  $\frac{dm}{dt}$  e il processo di dissoluzione avviene nelle condizioni di sink, dove il valore di  $(C_s - C)$  è approssimabile al valore di  $C_s$  ( $C \ll C_s$ ).

Riassumendo, l'equazione di Noyes-Whitney permette di avere una visione matematica del processo di dissoluzione regolata dalla diffusione: il processo di dissoluzione è modificabile agendo tramite sali dell'attivo o utilizzo di eccipienti.

L'aumento dell'area superficiale risulta utile se si vuole essiccare il materiale oltre a favorirne la macinazione che, se portata alla micronizzazione, consente una rapida dissoluzione ed un rapido assorbimento del farmaco con aumento della biodisponibilità dell'attivo nell'organismo.

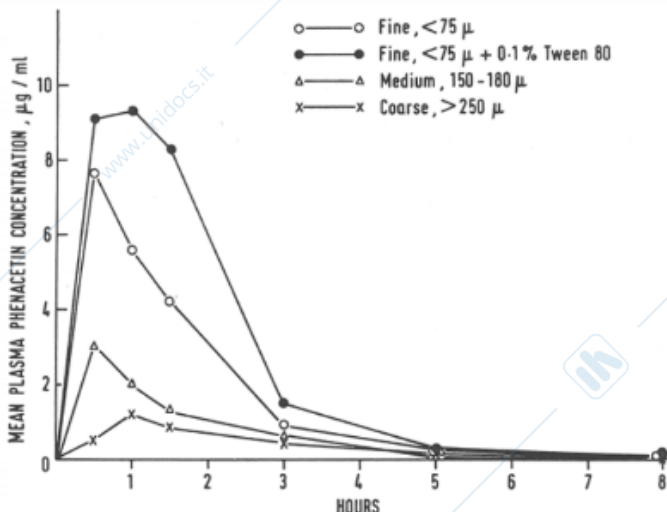
A titolo di esempio è riportato il caso della somministrazione di fenobarbitone per via intramuscolare in diverse forme farmaceutiche.

Risulta evidente come la biodisponibilità della forma liquida risulti la più alta ma anche che all'aumentare della finezza delle polveri aumenti sensibilmente la biodisponibilità del farmaco: la sospensione mostra un profilo di biodisponibilità maggiore mentre la sospensione grossolana, sciogliendosi con difficoltà, ha una biodisponibilità inferiore.



Allo stesso modo è possibile analizzare il caso della somministrazione di varie forme di fenacetina.

Si può osservare nuovamente come all'aumentare del diametro delle polveri decresca sensibilmente la biodisponibilità dell'attivo: se la finestra terapeutica rientrasse tra i 3 e i 4 µg/mL, le polveri a granulometria superiore a 150 µm non avrebbero alcun effetto.



Le polveri fini, a granulometria inferiore a 75 µm, mostrano invece un profilo di assorbimento migliore: se alla polvere viene inoltre aggiunto un tensioattivo (in questo caso *Tween-80*) si ha un ulteriore miglioramento del profilo.

Tanto *Tween-80* che *Tween-20* sono due polisorbati utilizzati come eccipienti in farmacia: *Tween-20* è utilizzato anche per formulazioni oculari.

### Dissoluzione intrinseca

La velocità intrinseca di dissoluzione è un valore teorico riferito a sostanze solide pure con porosità nulla: in realtà è un parametro riferito a sostanze aventi porosità minima.

La *velocità di dissoluzione intrinseca* è definita come “*velocità di dissoluzione di sostanze pure, dopo compattazione, in condizione di superficie costante*” e la sua valutazione è utile per la caratterizzazione degli eccipienti e delle sostanze attive.

La velocità di dissoluzione di una sostanza pura può essere influenzata da:

- *Proprietà dello stato solido*: aspetto del cristallo, cristallinità, polimorfismo, dimensioni delle particelle e area superficiale specifica;
- *Fattori estrinseci*: condizioni idrodinamiche (a titolo di esempio, la velocità di agitazione dello strato di diffusione), temperatura (fornire calore significa aumentare la motilità delle molecole), viscosità (nel mezzo più viscoso la diffusione sarà più lenta), il pH, il potere tampone e la forza ionica del mezzo di dissoluzione.

La valutazione della velocità intrinseca di dissoluzione necessita la preparazione di un “*compatto*” e determinata a condizioni di area costante, in adatto mezzo di dissoluzione, velocità di agitazione costante, specifica temperatura, forza ionica e pH.

Questa velocità è espressa in termini di massa di sostanza disciolta per unità di tempo e di superficie esposta, ovvero in  $\frac{mg}{min \cdot cm^2}$

### **Monografie della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana**

#### **Polveri per applicazione cutanea (Pulveres ad usum dermicum)**

- **DEFINIZIONE**: le polveri per applicazione cutanea sono preparazioni costituite da particelle solide, non aggregate, secche, a vari gradi di finezza, eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati dall'autorità competente.  
Queste polveri si presentano a dose unica o multidose, costituite da uno o più principi attivi e prive di granulosità e se indicate specificamente per essere usate su larghe ferite o su cute gravemente lesa, devono essere sterili.  
Le polveri per applicazione cutanea *multidose* possono essere dispensate in contenitori spargitalco, in contenitori dotati di spruzzatore meccanico o pressurizzati: in questo ultimo caso è necessario che soddisfino le specifiche delle “*Preparazioni farmaceutiche pressurizzate*” mentre i contenitori devono comunque soddisfare le specifiche dei “*Materiali usati nella fabbricazione dei contenitori*” e “*Contenitori*”;
- **FINEZZA**: la finezza della polvere è determinata tramite setacciatura o con altro metodo appropriato;
- **UNIFORMITÀ DELLE FORME DI DOSAGGIO**: le dosi uniche delle polveri per applicazione cutanea soddisfano al saggio delle uniformità delle unità di dosaggio o, se giustificato e autorizzato, al saggio per uniformità di contenuto e/o al saggio per l'uniformità di massa. Droghe vegetali e relative preparazioni non sono soggette alle disposizioni del paragrafo;
- **UNIFORMITÀ DI CONTENUTO**: se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le polveri ad applicazione cutanea a dose unica con contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2% della massa totale soddisfano al saggio B per l'uniformità di contenuto per preparazioni a dose unica.

### Polveri per uso orale (Pulveres perorales)

- **DEFINIZIONE:** le polveri per uso orale sono preparazioni costituite da particelle solide, non aggregate, asciutte e di vari gradi di finezza. Contengono uno o più principi attivi con o senza eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati e aromatizzanti. Sono dispensate in preparazioni a dose unica o multidose e generalmente somministrate in acqua o in liquido adatto o essere direttamente ingerite. I contenitori per le polveri ad uso orale soddisfano le specifiche dei *“Materiali usati nella fabbricazione dei contenitori”* e *“Contenitori”*. Le polveri in preparazioni multidose devono essere corredate da apposito misurino in grado di prelevare la quantità prescritta di sostanza; le preparazioni a dose unica sono invece dispensate in sacchetto singolo o flaconcino;
- **UNIFORMITÀ DELLE FORME DI DOSAGGIO:** le dosi uniche delle polveri ad uso orale soddisfano al saggio delle uniformità delle unità di dosaggio o, se giustificato e autorizzato, al saggio per uniformità di contenuto e/o al saggio per l'uniformità di massa;
- **UNIFORMITÀ DI CONTENUTO:** se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le polveri ad uso orale a dose unica con contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2% della massa totale soddisfano al saggio B per l'uniformità di contenuto per preparazioni a dose unica;
- **UNIFORMITÀ DI MASSA:** le polveri orali a dose unica soddisfano al saggio per l'uniformità di massa di preparazioni a dose unica. *Se per tutti i principi attivi è richiesto il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio per l'uniformità di massa non è richiesto;*
- **UNIFORMITÀ DI MASSA DELLE DOSI RILASCIATE DA CONTENITORI MULTIDOSE:** le polveri orali fornite in multidose soddisfano al saggio.

### Polveri effervescenti

- **DEFINIZIONE:** le polveri effervescenti si presentano come preparazioni a dose unica o multidose, generalmente contengono sostanze acide e carbonati o bicarbonati che reagiscono velocemente in presenza di acqua, rilasciando anidride carbonica. Sono preparate per essere disciolte o disperse in acqua appena prima della somministrazione;
- **CONSERVAZIONE:** conservare in recipiente ermeticamente chiuso.

## **GRANULATI**

### **Definizioni e classificazione dei granulati secondo Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana**

I granulati sono *preparazioni solide costituite da aggregati solidi secchi di particelle di polvere, sufficientemente resistenti a manipolazioni energiche.*

Sono destinati alla *somministrazione orale* venendo assunti tal quali, masticati, disciolti oppure dispersi in acqua o altro liquido prima della somministrazione.

I granulati contengono uno o più principi attivi con o senza eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati o sostanze aromatizzanti, presentati in preparazione a dose singola o multidose.

- Preparazioni multidose: ogni dose di una preparazione multidose deve essere dispensata tramite un misurino apposito e atto a prelevare la sola quantità prescritta. L'uso di una preparazione multidose ha invece lo svantaggio di presentare una certa imprecisione nel dosaggio, garantendo comunque una certa flessibilità;
- Preparazioni a dose unica: ogni dose è racchiusa in contenitore individuale come un sacchetto, cartina o flaconcino ed è necessaria laddove sia richiesta una elevata precisione della dose da somministrare.

I vantaggi nell'uso di un granulato rispetto ad una polvere sono molteplici:

- Prevenzione della segregazione dei costituenti una miscela di polveri;
- Miglioramento delle proprietà di scorrimento delle miscele di polvere;
- Miglioramento delle caratteristiche di compattazione delle miscele di polvere;
- Altro (e.g. sono più densi delle polveri e occupano meno spazio).

Ciascun tipo di granulato è utilizzato e confezionato in modo specifico: se un prodotto non rientra in una delle categorie seguenti, non può essere commercializzato.

- Granulati effervescenti;
- Granulati rivestiti;
- Granulati a rilascio modificato;
- Granulati gastroresistenti.

#### GRANULATI EFFERVESCENTI

Sono granulati non rivestiti contenenti generalmente sostanze acide e carbonati o bicarbonati che reagiscono rapidamente in presenza di acqua sviluppando anidride carbonica. Sono preparati per essere disciolti o dispersi in acqua prima della somministrazione e devono essere conservati in contenitori chiusi al riparo dall'umidità.

Il saggio cui deve essere sottoposto questo tipo di granulato è quello della *disgregazione*:

1. Prelevare una dose di granulato;
2. Porre in recipiente con 200 mL di acqua R a 15-25 °C;
3. Attendere la cessazione dell'effervescenza: il granulato è disaggregato, disciolto o disperso nell'acqua;
4. Ripetere con altre 5 dosi;
5. *La preparazione soddisfa il saggio se le 6 dosi utilizzate disaggregano entro 6'.*

#### GRANULATI RIVESTITI

Si tratta generalmente di preparazioni multidose costituite da granuli rivestiti da uno o più strati di miscele di vari eccipienti.

Le sostanze di rivestimento sono di norma applicate come soluzione o sospensione in condizioni che favoriscono l'evaporazione del solvente.

Di questi granulati deve essere saggiata la capacità di *dissoluzione* e questo può essere svolto tramite uno dei saggi descritti in "*Saggi di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide*"

### GRANULATI A RILASCIO MODIFICATO

Possono essere rivestiti o non rivestiti, contenere uno o più principi attivi, eccipienti speciali e/o preparati con procedimenti speciali, studiati per modificare la velocità, il sito o il tempo al quale il farmaco è rilasciato.

In questa classe di granulati rientrano sia i *granulati a rilascio ritardato* che i *granulati a rilascio prolungato*.

Anche per questa classe di granulati si applicano i saggi dei granulati rivestiti.

### GRANULATI GASTRORESISTENTI

Si tratta di granulati a rilascio ritardato preparati in modo tale da resistere ai fluidi gastrici e rilascino il loro contenuto all'interno del lume intestinale.

Queste proprietà sono ottenute rivestendo il granulato con una sostanza gastroresistente (granulati a rivestimento enterico) o con altri mezzi idonei.

Anche per questi granulati è previsto il saggio della dissoluzione con modalità che, ovviamente, variano da forma a forma farmaceutica.

I granulati possono essere usati come tali:

- In bustine;
- In recipienti con misurino;
- In capsule di gelatina;
- Da disperdere per la formazione di sciroppi.

### Eccipienti per granulati

Gli eccipienti per granulati possono essere granulari o in parte extragranulari.

- Diluenti (fillers): lattosio, amido, fosfato bicalcico;
- Disgreganti: amido, derivati della cellulosa, alginati, gelatina;
- Leganti (binders): gelatina sol., salda d'amido, sciroppi, gomma arabica;
- Agenti antiatrito
  - Lubrificanti: paraffina, acido stearico, olii, cere, magnesio o calcio stearato;
  - Glidanti: amido, talco;
  - Antiaderenti: talco, stearati metallici;
- Assorbenti, adsorbenti aromatizzanti coloranti: caolino, bentonite, MgO, MgCO<sub>3</sub>.

### Saggi

#### UNIFORMITÀ DELLE UNITÀ DI DOSAGGIO

I granulati a dose unica soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio o, se giustificato e autorizzato, il saggio per l'uniformità di contenuto e/o il saggio di uniformità di massa.

Anche in questo caso, le droghe vegetali e le relative preparazioni in questa forma farmaceutica non sottendono alle disposizioni dei saggi.

Uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica

Pesare 20 unità prelevate a caso da uno stesso lotto o, in caso di preparazioni a dose singola, il contenuto di venti unità di confezionamento e determinare la massa media.

Non più di 2 unità possono differire di uno scarto superiore alla percentuale indicata in Tabella ( $\pm L$ ) e in relazione alla specifica forma farmaceutica; in aggiunta, *nessuna unità* può superare uno scarto pari al doppio della percentuale indicata ( $\pm 2L$ ).

Se per tutti i principi attivi è richiesto il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio per l'uniformità di massa non è richiesto.

FORMA FARMACEUTICA	MASSA MEDIA	DEVIAZIONE PERCENTUALE (L)
COMPRESSE (rivestite con film o non rivestite)	80 mg o meno	10
	Più di 80 mg, meno di 250 mg	7,5
	250 mg o più	5
CAPSULE, GRANULATI (non rivestiti a dose unica), POLVERI (a dose unica)	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5
POLVERI PER PREPARAZIONI A USO PARENTERALE (a dose unica)	Più di 40 mg	10
SUPPOSTE ED OVULI	Qualsiasi massa	5
POLVERI PER COLLIRI E POLVERI PER BAGNI OCULARI (a dose unica)	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5

Uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica

Il saggio è basato sulla determinazione dei contenuti individuali di principio attivo in un numero di unità a dose unica per verificare se sono compresi entro i limiti stabiliti in rapporto al contenuto medio del campione.

Il saggio non si applica a preparati multivitaminici e alle preparazioni contenenti oligoelementi oltre ad altri casi giustificati e autorizzati.

La metodica prevede di prelevare a caso *dieci unità* e determinare, con metodo analitico appropriato, il contenuto individuale in principio attivo in ognuno dei dosaggi.

Devono essere poi applicati i criteri di valutazione dei *saggi A, B o C* come relativamente indicato nella specifica monografia della Farmacopea Ufficiale.

**SAGGIO A**

- Compresse
- Polveri ad uso parenterale
- Inserti oftalmici
- Sospensioni per preparazioni iniettabili

**SAGGIO B**

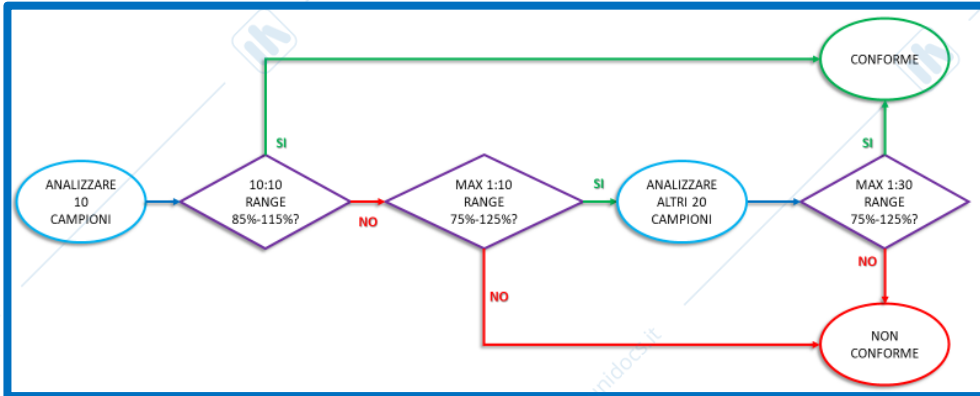
- Capsule
- Polveri non ad uso parenterale
- Granulati
- Supposte
- Ovuli

**SAGGIO C**

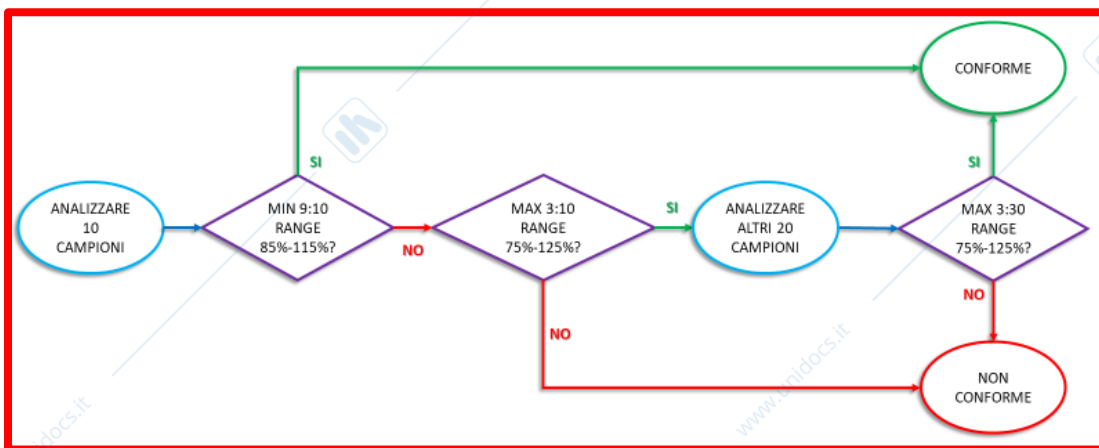
- Cerotti transdermici

Il Saggio A permette la conformità se nessuna forma di dosaggio supera il limite 85%-115% del contenuto medio: nel caso un solo componente superi questi valori ma rientri comunque nel range 75%-125% si procede ad analizzare altre 20 dosi.

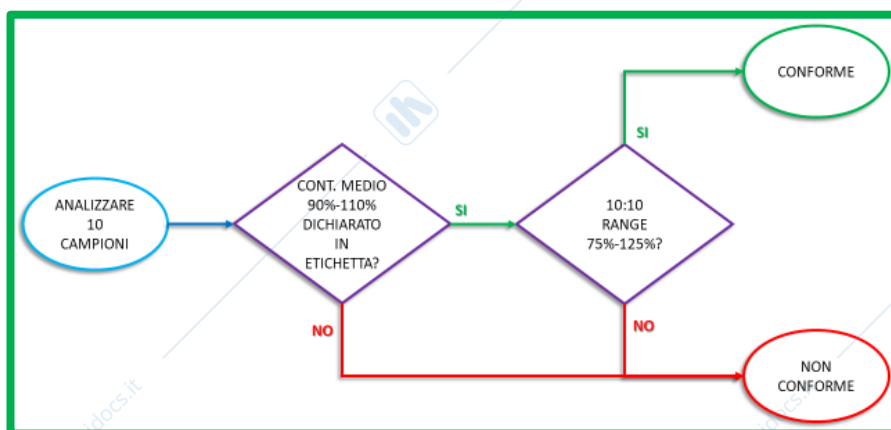
Se una sola delle 30 unità si assesta nel range 75%-125% allora il test è superato, in tutti gli altri casi no.



Il Saggio B prevede invece che non più di un'unità superi il range 85%-115%: se non più di 3 unità si attestano nell'intervallo 75%-125% si procede ad analizzare ulteriori 20 unità. Se non più di tre delle 30 unità si attestano nel range 75%-125% il test è superato: non si considera superato per tre o più unità fuori intervallo massimo o anche per una sola unità esterna all'intervallo 75%-125%.



Il Saggio C, eseguito unicamente sui cerotti transdermici si dice soddisfatto se il contenuto medio dei 10 campioni è compreso tra 90%-110% di quanto dichiarato in etichetta e ogni dose presenti un contenuto di componenti compresi tra 75%-125%.



Se non diversamente prescritto oppure giustificato e autorizzato, i granulati monodose con contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o al 2% della massa totale, soddisfano al Saggio B per l'uniformità di contenuto di preparazioni a dose unica: in caso di preparazioni con più attivi, tale specifica si applica ai soli in possesso delle precedenti caratteristiche.

### Uniformità di massa delle dosi rilasciate da contenitore multidose

I granulati forniti in recipiente multidose soddisfano al saggio.

### Granulazione

La granulazione è un'operazione mediante la quale una polvere (o una miscela di esse) viene convertita in granulato.

Le particelle di polvere vanno a formare granuli, più adatti alla compressione di quanto non risulti essere una polvere.

I vantaggi relativi alla granulazione sono molteplici, tra cui:

- Le polveri fini non scorrono omogeneamente nella tramoggia all'interno delle comprimetrici, portando ad una variazione nel peso delle compresse. Di contrario, i granuli scorrono e si impacchettano con maggiore facilità con una inferiore possibilità di variazione ponderale del prodotto;
- Una polvere multicomponente può dare origine a demiscelazione per fenomeni di segregazione o separazione dei componenti) mentre l'utilizzo di un granulato non comporta un grande inconveniente circa la segregazione;
- I granulati non sono facilmente spostati da correnti d'aria, eliminando il rischio di perdita di materiale dalla matrice della comprimitrice e il rischio di penetrare nell'intercapedine tra punzone inferiore e matrice stessa, causando un blocco;
- Il rapporto volume/massa della polvere viene migliorato per riduzione del volume apparente. La granulazione comporta un risparmio e un miglioramento nel trasporto, stoccaggio e nei processi tecnologici per la riduzione del volume del prodotto;
- Ottenimento di un migliore aspetto rispetto alla miscela polverulenta con conseguente migliore aspetto della forma farmaceutica derivante;
- I granulati sono più facilmente comprimibili e compattabili;
- Migliore profilo di bagnabilità per aggiunta di specifici additivi (agenti bagnanti, leganti, idrofili, tensioattivi).



Il processo di granulazione è sintetizzabile in alcune fasi:

1. *Miscelazione dei principi attivi con gli eccipienti;*
2. *Granulazione a secco o a umido;*
3. *Essiccamento (da attuare in caso di granulazione ad umido);*
4. *Miscelazione con eccipienti extragranulari (prima della compressione quando usati come intermedio).*

## Miscelazione

La miscelazione costituisce il passaggio iniziale di ogni processo di granulazione e consiste nel mescolamento omogeneo del farmaco e degli eccipienti (diluenti, disgreganti intragranulari, edulcoranti, coloranti). In questa fase sono utilizzati miscelatori a corpo rotante o fisso.

## Granulazione

La miscela ottenuta è granulabile con due metodologie diverse, la granulazione a secco o la granulazione a umido: in entrambi i casi, il granulo si forma per l'instaurarsi di legami tra le particelle di polvere tramite un processo di coesione/adesione.

- Granulazione a secco: definita anche "compattazione" o "precompressione" perché la miscela di polveri viene compressa.

I macchinari utilizzati, definiti "compressori", possono essere di vario tipo:

- *Compattazione con macchine a rulli*;
- *Compattazione con macchine comprimetrici*;
- *Compattazione tramite CHILSONATOR* (aggiunta di un feeder a vite perpetua a doppia spirale per la precompressione, spessore costante del prodotto finale e maggiore stabilità con riduzione sensibile delle zone morbide/rigide rispetto ai concorrenti).

In questi casi la realizzazione del granulo è dovuta all'azione di pressioni elevate che creano ponti solidi attraverso *forze attrattive di tipo Van der Waals* (per avvicinamento  $<1.0\text{mm}$  delle superfici delle particelle per compactazione) e alla *parziale fusione del materiale* per azione delle forze frizionali durante la compressione.

L'agglomerazione avviene anche per la presenza di eccipienti come *lattosio, saccarosio o polimeri* con funzione di leganti a secco;

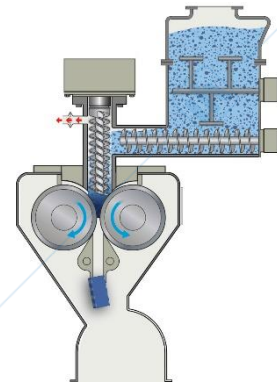
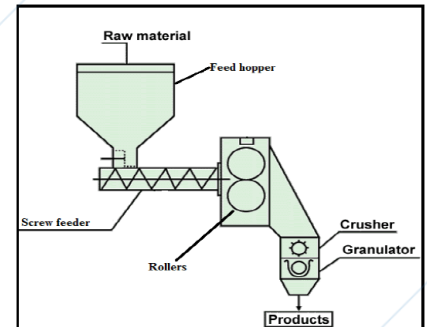
- Granulazione per via umida: è richiesto che la miscela di polveri non si alterabile dall'umidità né dal calore ed è il metodo più utilizzato in ambito farmaceutico.

La formazione dei legami è ottenuta mediante l'utilizzo di un solvente di un componente della miscela o grazie all'uso di una soluzione contenente una sostanza legante disciolta. Le fasi della granulazione per via umida sono leggermente dissimili da quelle per via secca, comprendendo infatti la pesata, la bagnatura, l'impasto, granulatura attraverso appositi estrusori, essiccamento e setacciatura.

Per ottenere una corretta granulatura è possibile utilizzare soluzioni acquose di zuccheri (glucosio, saccarosio, sorbitolo 10%-50%), gelatina (5%-10%), amido (5%-20%), gomma arabica (4%-10%) o soluzioni idroalcoliche di PVP (5%-10%) o etilcellulosa.

Per quanto riguarda la granulazione ad umido, le fasi specifiche sono:

1. *Pesata*;
2. *Miscelazione*;
3. *Bagnatura (con solvente o soluzione legante)*;



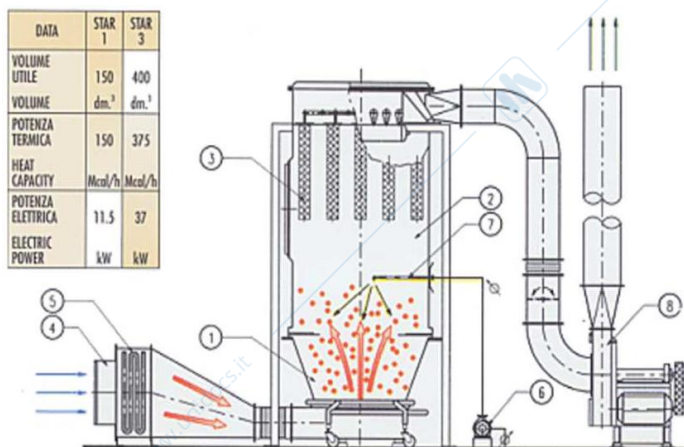
4. *Impasto*;
5. *Granulazione (damp screening)*;
6. *Essiccamento*;
7. *Setacciatura (setacciamento, dry screening)*.

Nel dettaglio, gli attivi e gli eccipienti sono *mescolati* insieme al liquido di granulazione (sia esso il solvente o il legante) in modo da ottenere una sorta di *impasto*: la massa è miscelata tramite apposite *impastatrici* aggiungendo a mano a mano la soluzione legante fino ad ottenere la consistenza desiderata.

La fase di *granulazione* prevede la forzatura dell'impasto attraverso i fori di specifiche griglie metalliche, setacci, estrusori, ecc...: la dimensione del granulato dipende dalla grandezza dei fori o delle maglie.

Il processo di granulazione a umido porta generalmente ad una migliore attitudine alla compattazione e le sostanze leganti poste sulla superficie del granulo favoriscono migliori proprietà di coesione.

Una volta che la massa umida e pastosa è estrusa dal macchinario, il granulato è *essiccato*, *setacciato* e *addizionato* di altri eccipienti (lubrificanti) prima di essere sottoposto ad ulteriore compressione



Una variante della granulazione per via umida è la *granulazione a letto fluido*.

In questo caso la granulazione avviene mediante un apparato in grado di eseguire mescolamento, umidificazione, granulazione ed essiccamento in una sola operazione.

1. La polvere granulare è versata nella sezione di contenimento sotto la camera di turbolenza (1);
2. Il materiale è sottoposto a miscelazione per mezzo di aria tramite un letto fluido (2) aspirato da una ventola (8), dove l'aria viene aspirata attraverso appositi filtri (4);
3. Il liquido viene iniettato da una pompa (6) attraverso ugelli idropneumatici (7) all'interno della massa solida in agitazione;
4. Le particelle si agglomerano formando un granulo con caratteristiche fisiche variabili a seconda dei parametri scelti per la granulazione;
5. I granuli vengono essiccati per immissione di aria calda proveniente dalla bocchetta filtrante (4) e successivamente riscaldata;
6. L'aria viene costantemente filtrata e riciclata tramite utilizzo di una serie di filtri di tessuto antistatico.

### Essiccamento

Durante l'essiccamento si possono formare *ponti solidi* per la presenza di sostanze legati disciolte nel solvente o componenti solubili che vanno in soluzione nel solvente: la presenza di ponti solidi è indice determina la *resistenza dei granuli (durezza)*.

Basse quantità di umidità residua possono talvolta produrre granuli di resistenza ottimale.

### Miscelazione con eccipienti extragranulari

Il granulato è addizionato di eccipienti, posti a contatto con la superficie esterna del granulato: questi attivi possono essere lubrificanti, glidanti e disgreganti.

### COMPRESSE

Le compresse sono preparazioni solide contenenti ciascuna una dose unica di uno o più API e sono ottenute generalmente per *compressione di volumi uniformi di particelle*.

Le compresse non prodotte per compressione diretta vengono invece prodotte per fusione, evaporazione o liofilizzazione oppure stampate direttamente in 3D.

Sono forme generalmente *destinate alla somministrazione orale*: alcune vengono deglutite intere, altre dopo masticazione, tenute in bocca per l'assorbimento oppure disciolte o disperse in acqua prima della somministrazione.

Alcune compresse possono essere impiantate sotto la cute come nel caso delle *pompe osmotiche* oltre alla disponibilità di *compresse vaginali* e per la *somministrazione oculare*.

Le particelle sono formate da uno o più API, con o senza eccipienti come diluenti, leganti, disaggreganti, lubrificanti, coloranti autorizzati, aromatizzanti o modificanti il comportamento della preparazione nel tubo digerente: le compresse rappresentano circa il 70% della produzione di tutte le forme farmaceutiche.

I *vantaggi* nell'utilizzo di compresse sono:

- *Precisione nel dosaggio;*
- *Stabilità chimico-fisica della forma:* sono solidi e privi di solventi per cui l'ambiente non risulta favorevole alla degradazione del prodotto e del principio attivo;
- *Buona accettabilità da parte del paziente.*

Di contro esistono anche alcuni *svantaggi* nella somministrazione:

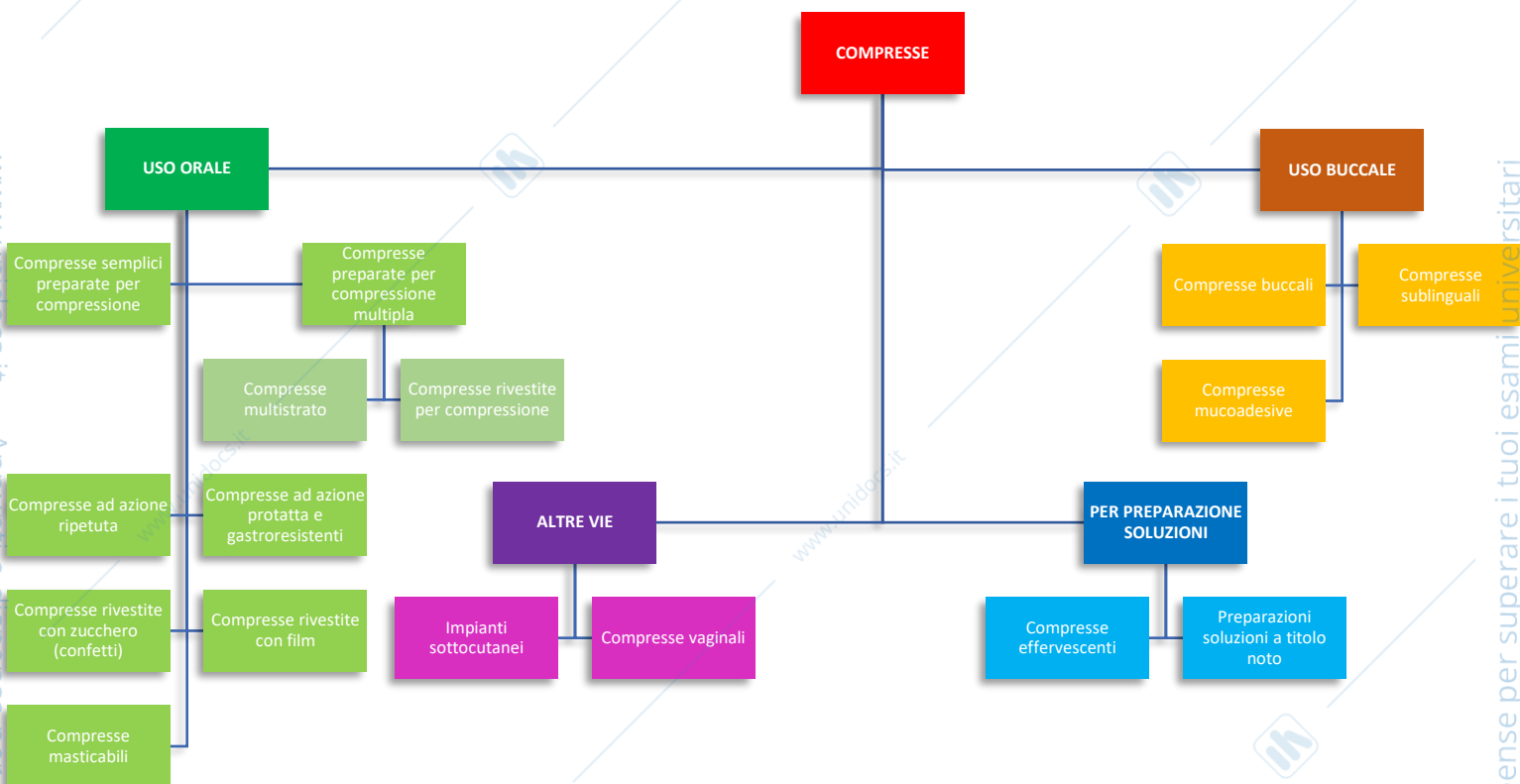
- *Effetti irritanti sulla mucosa gastrica:* a meno che non sia prevista opportuna protezione;
- *Problemi di biodisponibilità:* questo è dovuto alla bassa biodisponibilità dovuta alla bassa velocità di disaggregazione e di dissoluzione.

Una compressa deve soddisfare alcuni *prerequisiti*:

- *Contenere una dose prestabilita di farmaco;*
- *Avere peso e dimensioni accettabili ed un aspetto gradevole;*
- *Rilascio del farmaco in modo riproducibile e controllato;*
- *Sufficiente resistenza meccanica* (il saggio della friabilità e della resistenza alla frattura è prescritto dalla Farmacopea).

Le compresse sono di norma cilindri solidi regolari, con superfici piane o convesse e con bordi smussati, possono presentare linee o segni di rottura e riportare simboli o altri marchi: possono essere rivestite o non rivestite.

La Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana classifica le compresse secondo questo schema generale



### Compressi non rivestiti

Le compresse non rivestite comprendono *compressi a singolo strato*, derivate da una singola compressione di particelle oppure da *compressi multistrato*, costituite da strati concentrici o paralleli ottenuti per successive compressioni di particelle a differente composizione.

Una sezione, esaminata mediante lente, mostra una struttura relativamente uniforme (caso delle compresse a singolo strato) oppure una struttura stratificata (nel caso delle compresse multistrato) ma senza mostrare alcun segno di rivestimento.

Devono essere sottoposte al *Saggio per la Disgregazione*.

### Compressi rivestiti

Sono compresse ricoperte con uno o più strati di miscele di varie sostanze come resine naturali o sintetiche, gomme, gelatina, cariche inattive e insolubili, zuccheri, plastificanti, polioli, cere, coloranti autorizzati, talvolta aromatizzanti e i principi attivi.

Il rivestimento della compressa ha lo scopo di mascherare odori e sapori sgradevoli, proteggere il prodotto dall'azione della luce, dell'umidità, dell'ossigeno, per aumentarne la resistenza e migliorarne l'aspetto.

Le sostanze di rivestimento sono di norma applicate come soluzione o sospensione in condizioni in cui poi avviene l'evaporazione del veicolo.

Se il rivestimento è costituito da uno strato polimerico molto sottile, le compresse sono dette *compresse rivestite con film*.

Il rivestimento conferisce alle compresse una superficie liscia, spesso colorata e lucida, mentre l'esame di una sezione di detta compressa al microscopio mostra un nucleo circondato da uno o più strati continui a differente struttura.

In questo caso, ad eccezione delle *compresse masticabili*, il saggio previsto è nuovamente il *Saggio per la Disgregazione*.

#### Compresse effervescenti

Si tratta di compresse non rivestite che contengono generalmente sostanze acide e carbonati o bicarbonati che, in presenza d'acqua, reagiscono rapidamente a dare effervescenza e liberare *anidride carbonica*.

Sono destinate ad essere disciolte o disperse in acqua prima della somministrazione: lo scopo dell'effervescenza è quello di velocizzare lo sfaldamento della compressa ed è un metodo usato laddove i tempi di disgregazione della compressa risultassero troppo lunghi.

Anche queste compresse sono soggette al *Saggio per la Disgregazione*.

#### Compresse solubili

Sono compresse non rivestite oppure rivestite con un film e destinate ad essere *disciolte* in acqua prima della somministrazione: la soluzione ottenuta può risultare leggermente opalescente a causa degli additivi utilizzati nella produzione delle compresse.

Queste forme devono essere sottoposte al *Saggio per la Dispersione*.

#### Compresse dispersibili

Si tratta di compresse non rivestite oppure rivestite con film, destinate alla *dispersione* in acqua prima della somministrazione.

Queste compresse devono essere sottoposte al *Saggio per la Dispersione*.

#### Compresse orodispersibili

Sono compresse non rivestite destinate ad essere poste *in bocca*, dove si disperdono rapidamente, prima di essere inghiottite.

Queste forme sono soggette al *Saggio per la Disgregazione*.

#### Compresse a rilascio modificato

Possono essere compresse rivestite o non rivestite, contenere *eccipienti speciali* oppure preparate con una tecnologia tale da garantire una sostanziale modifica nella *velocità, sito e tempo* al quale gli attivi sono rilasciati nell'organismo: tali compresse possono essere a *rilascio prolungato, rilascio ritardato o rilascio pulsatile*.

Il saggio per questo tipo di forme è un *Saggio Specifico* destinato a verificare il corretto e riproducibile rilascio del principio attivo.

### Compresse gastroresistenti

Sono compresse a *rilascio ritardato*, formulate per resistere all'azione dei succhi gastrici e rilasciare il contenuto della compressa solo all'interno dei fluidi intestinali.

Sono preparate rivestendo la compressa con una sostanza gastroresistente (*compresse a rivestimento enterico*) o da granuli o particelle già ricoperte con un rivestimento gastroresistente: le compresse con rivestimento gastroresistente sono conformi alla definizione di compresse rivestite.

### Compresse per cavità buccale

Generalmente sono compresse non rivestite, formulate in modo da dare un rilascio lento e un'azione locale dei principi attivi ivi contenuti in una specifica zona della bocca.

Soddisfano le specifiche della Monografia "Preparazioni Oromucosali (1807).

### Preparazione delle compresse

Le compresse sono realizzate per compressione di particelle o granuli: il processo è costituito dalla fase di *compressione* e da quella di *consolidamento*.

- Fase di compressione: in questa fase si ha la riduzione del volume in bulk del materiale come risultato dell'allontanamento della fase gassosa e del riempimento degli spazi vuoti;
- Fase di consolidamento: si ha un aumento della resistenza meccanica del materiale per interazioni particella-particella.

### Fase di compressione

In questa fase si opera una significativa riduzione del volume apparente delle polveri di partenza tramite l'utilizzo di macchine comprimetrici: gli spazi *inter-* e *intraparticellari* vanno a ridursi per allontanamento della fase gassosa.

La compressione è prodotta dalla *deformazione plastica* delle particelle e dalla rottura delle particelle in frammenti: la compressa viene a formarsi laddove la polvere o il granulato venga schiacciato tra due *punzoni* all'interno di una *matrice*.

La fase di compressione è, a sua volta, costituita da tre singole azioni:

1. *Riempimento*: il materiale scende nella camera di compressione, il cui volume è determinato dal diametro della matrice e dalla posizione assunta dal punzone inferiore all'interno di essa;
2. *Compressione*: il punzone superiore scende nella matrice schiacciando il materiale. In questo caso, l'altezza cui scende il punzone determinerà lo spessore della compressa;
3. *Espulsione*: il punzone superiore è estratto dalla matrice mentre quello inferiore la risale, sospingendo la compressa verso l'alto ed espellendola.

Sono generalmente utilizzate comprimetrici a punzoni multipli, in grado di sostenere una produzione di 250k-600k compresse/ora: tale ritmo elevato è dovuto all'alta velocità del macchinario, garantita a sua volta dalle specifiche proprietà delle polveri utilizzate (densità, granulazione, scorrevolezza, ecc...).

Gli eccipienti utilizzati in questa fase risultano estremamente importanti ai fini di ottenere la massima efficienza di compattazione, tuttavia, una razionale scelta di opportune matrici e punzoni è in grado di migliorare drasticamente il profilo produttivo del medicinale.

L'azione di compressione, inoltre, non solo agisce sul contenuto della compressa - polvere o granulato - ma anche sul contenitore, per cui è opportuno valutarne attentamente le caratteristiche: la compressione non riduce solo il volume del prodotto, ma riduce drasticamente il numero di pori presenti nel materiale e ne aumenta marcatamente la resistenza meccanica.

La produzione delle compresse può essere condotta sia tramite l'utilizzo di *comprimatrici alternative* che di *comprimatrici rotative*: nel primo caso, il macchinario più semplice, si ha una produzione molto ridotta a causa della presenza di una sola matrice e una singola coppia di punzoni per la compressione.

Per ogni compressa, una quantità di polvere o granulato scende dalla tramoggia nella matrice, i punzoni comprimono e poi rilasciano la compressa ottenuta. Questo richiede tempi più lunghi per le preparazioni ed è poco adatto alla produzione su larga scala industriale.

In alternativa all'utilizzo delle comprimatrici alternative, è possibile utilizzare comprimatrici rotative, fornite di più coppie di punzoni e un tamburo rotante in grado di supportare una produzione numericamente sostenuta.



COMPRIMITRICE ALTERNATIVA vs. COMPRIMITRICE ROTATIVA

Nella produzione di compresse si adottano misure opportune per garantire una sufficiente resistenza meccanica e, conseguentemente, prevenire la perdita di materiale o rotture nelle manipolazioni o successivi trattamenti.

Queste caratteristiche devono essere opportunamente valutate attraverso il *Saggio della Friabilità delle Compresse non Rivestite* e il *Saggio della Resistenza alla Rottura delle Compresse*.

Le compresse possono essere già progettate per presentare appositi *segni di rottura* in modo tale che le stesse possano essere frammentate per adeguare la posologia al paziente o per facilitarne l'assunzione.

Nel caso la presenza di segni di rottura sia dovuta alla possibilità di aggiustamento della posologia, la suddivisione deve essere preventivamente valutata ed autorizzata dalla competente autorità: durante la fase di sviluppo deve essere dimostrabile l'adeguatezza dei segni di rottura nei confronti dell'uniformità di massa delle parti suddivise.

In linea generale, *tanto la resistenza meccanica di una compressa che la sua efficienza terapeutica sono in stretta relazione alla porosità della compressa stessa:*

- La resistenza meccanica diminuisce all'aumentare della porosità;
- L'azione terapeutica è più rapida nel suo instaurarsi all'aumentare della porosità.

La *porosità di una massa compressa*  $\epsilon$  è il rapporto tra il volume occupato dai vuoti presenti nella massa ed il volume totale della massa (comprensivo dei vuoti).

#### *Compressione diretta*

Sebbene sia possibile operare una compressione diretta di polveri, è abbastanza poco frequente imbattersi in API con caratteristiche di scorrevolezza e compressibilità adeguate da poter condurre una compressione diretta.

PRO	CONTRO
Nessuna azione di calore o acqua sull'API	Scorrevolezza dell'API
Tempi brevi di lavorazione	Comprimibilità dell'API
Numero inferiore di macchinari	Densità al versamento dell'API
Minori costi di produzione	Molto spesso necessità di eccipienti

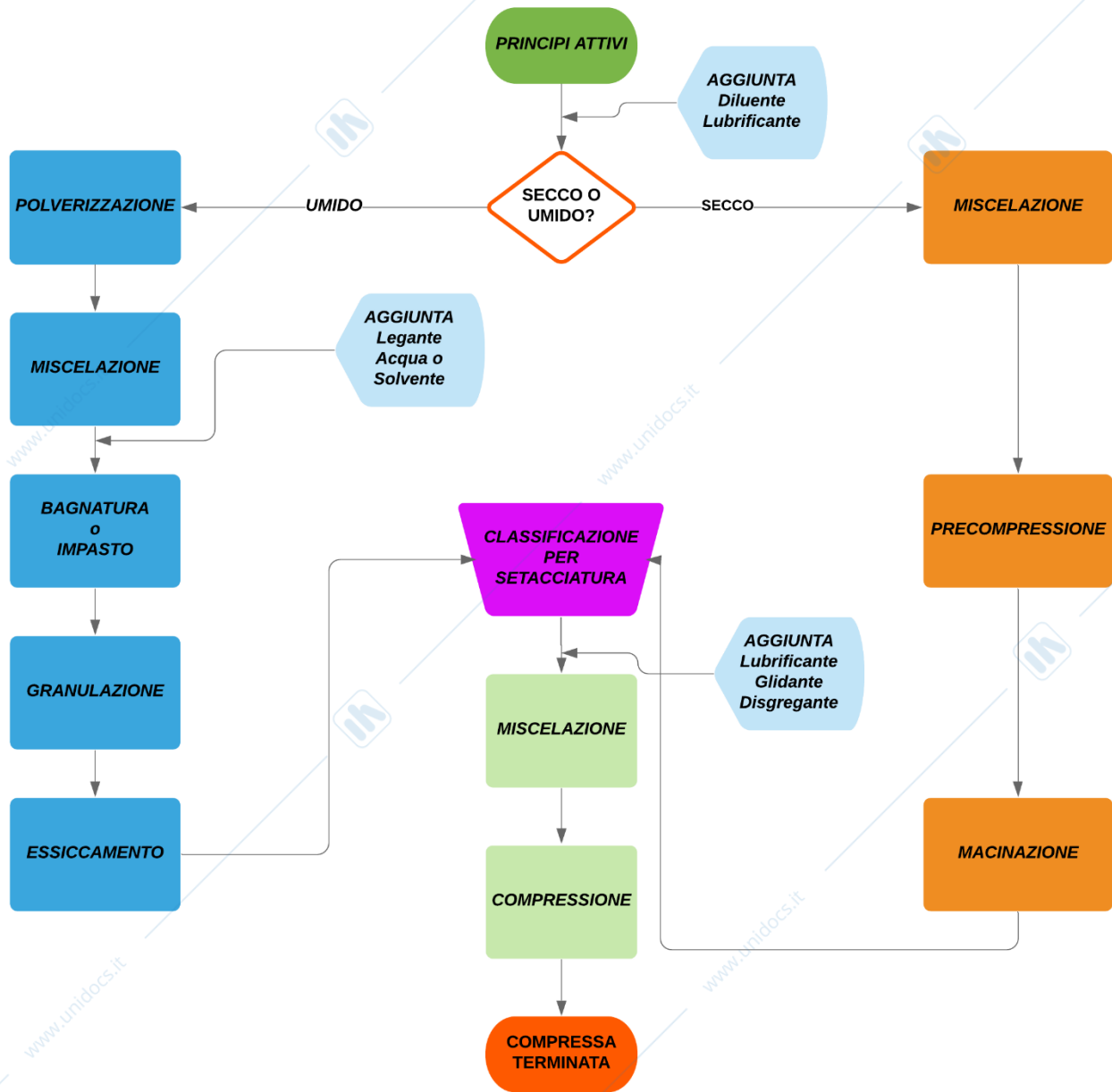
Poiché sono molto pochi gli attivi che presentino queste caratteristiche e che, quindi, possano subire compressione diretta, è spesso necessario aggiungere alla sostanza un *diluente* che presenti:

- Ottime capacità di comprimibilità;
- Elevata densità al versamento;
- Bassi costi.

La compressione diretta, oltre che sulle polveri, è praticabile anche sui granulati dove, miscelando API ed eccipienti, è possibile eseguire l'operazione di compressione.

Nell'utilizzo dei granulati è opportuno comunque valutare la stabilità dell'API sia al trattamento al calore e sia nell'utilizzo di solventi per garantire stabilità alla preparazione.

Un generico processo di produzione di compresse a partire da granulati è rappresentato dal grafico in oggetto.



### **Eccipienti utilizzati nella preparazione di compresse e granulati**

Nella pratica galenica, l'allestimento di compresse può necessitare l'utilizzo di specifici eccipienti, realizzati e formulati per soddisfare specifiche necessità tecnologiche.

Gli eccipienti utilizzati sono raccolti in gruppi a seconda dell'azione svolta:

- *Diluenti;*
- *Disaggreganti;*
- *Leganti;*
- *Antiaderenti;*
- *Glidanti;*
- *Lubrificanti;*

- *Adsorbenti;*
- *Coloranti;*
- *Aromatizzanti.*

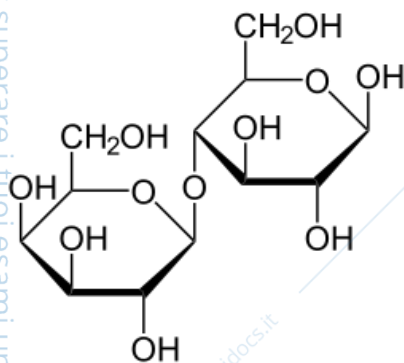
### Diluenti

Possono risultare superflui nel caso in cui la dose di farmaco per compressa risultasse sufficiente a realizzare la compressa: in caso contrario è invece necessario aumentare il volume del materiale per aggiunta di un diluente.

Un diluente ideale deve possedere specifiche caratteristiche quali:

- *Biocompatibilità;*
- *Inerzia chimica;*
- *Non essere igroscopico;*
- *Possedere buone proprietà biofarmaceutiche (solubilità in acqua e idrofilia);*
- *Possedere buone proprietà tecniche (capacità di diluizione e buona comprimibilità);*
- *Avere un sapore gradevole o inerte;*
- *Economico.*

Tra i diluenti generalmente utilizzati si ricordano *lattosio, amido, zuccheri e polioli, cellulosa e derivati.*



Il *lattosio*, disaccaride di glucosio e galattosio, risulta stabile, solubile in acqua, poco costoso, presenta un buon sapore, non è igroscopico e non è reattivo (fatta eccezione per i derivati amminici), inoltre presenta una buona comprimibilità.

È disponibile in commercio in varie forme perché disponibile con varie granulometrie, adatte a diverse preparazioni: mentre per eseguire una compressione diretta è necessaria una formulazione siglata *DC (Direct Compression)* mentre per realizzare granulati è possibile utilizzare il lattosio tal quale, ottenendolo in varie frazioni granulometriche a seconda del metodo di precipitazione o macinazione.

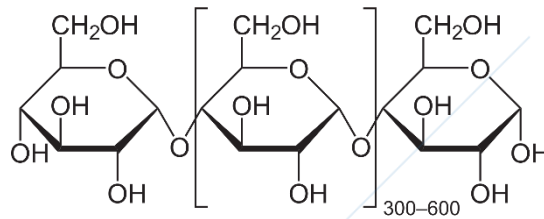
Esiste sia in forma *amorfa* che *cristallina*: la prima può essere ottenuta per spray-drying di una soluzione di lattosio, la seconda invece per precipitazione. A seconda delle condizioni di precipitazione è possibile ottenere  $\alpha$ -lattosio monoidrato o  $\beta$ -lattosio anidro.



**LATTOSIO AMORFO vs. LATTOSIO CRISTALLINO**

L'*amido*, polisaccaride del glucosio, può essere estratto da *frumento, riso, mais e patata*.

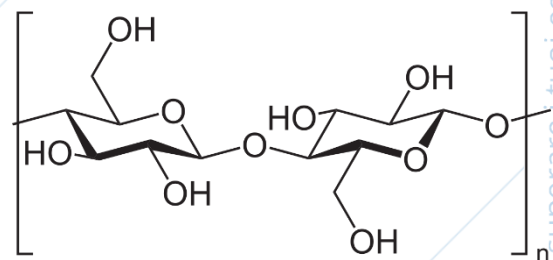
È in grado di assorbire umidità fino a 1/5 del suo peso ed è in grado di stabilizzare farmaci igroscopici: così come il lattosio, anche l'amido può essere modificato.



Tra gli *zuccheri* e i *polioli* utilizzabili come eccipienti è possibile ricordare il *glucosio, saccarosio, sorbitolo e mannitolo*.

Sono utilizzati spesso nelle compresse masticabili o nelle losanghe (pastiglie da sciogliere in bocca) per il loro gusto gradevole: le *pastiglie* sono forme farmaceutiche preparate per essiccamento di miscele zuccherine trasparenti e non per compressione diretta.

La *cellulosa*, polimero del D-glucosio, è ottenuta con la tecnica di idrolisi e successivo spray-drying di una soluzione di cellulosa: con questa tecnica si ottengono aggregati di fibre più piccole di cellulosa.

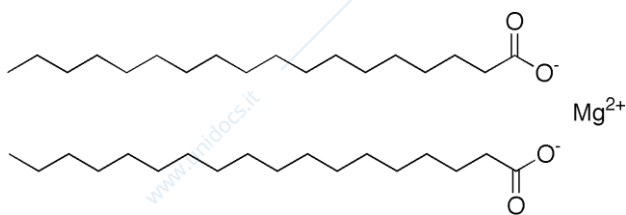


A seconda dell'utilizzo è possibile optare per uno stato di aggregazione rispetto ad un altro, oppure valutarne direttamente la granulometria.

### Lubrificanti

Sono sostanze in grado di prevenire la frizione e l'usura tra due superfici in movimento: riducono l'attrito, favorendo sia la formazione che l'espulsione delle compresse dalla matrice.

Tra i più comuni lubrificanti si ricordano:



- *Magnesio stearato* (più comune, in concentrazione <1.0%);
- *Acido stearico*;
- *Cere altofondenti*;
- *Miscela di lubrificanti lipofili e idrofili* (e.g. *magnesio stearato e PEG*).

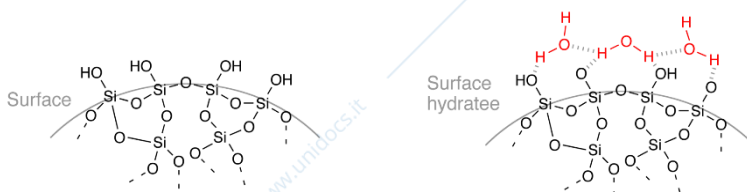
### Glidanti

I glidanti sono eccipienti in grado di favorire la scorrevolezza delle particelle riducendo le frizioni interparticellari.

Questo comporta un miglior riempimento della matrice ed una migliore uniformità di peso delle compresse.

Tra i glidanti più utilizzati si ricordano:

- *Talco* (1-2%);
- *Silice colloidale* (0.2%);
- *Amido di mais*.



### Antiaderenti

Questi composti impediscono l'adesione del materiale da comprimere alla matrice e al punzone, tra questi spiccano il *talco* e la *silice colloidale* oltre agli antiaderenti solubili come *sodio fumarato*, *sodio benzoato* e *PEG 4000 e 6000*.

### Leganti

Sono chiamati anche *adesivi* e sono aggiunti per permettere l'aggregazione dei granuli nella compressa.

Sono aggiunti in ragione del 2-10% come polvere e miscelati insieme agli altri ingredienti prima della compattazione.

Si ricordano:

- *Gomme (gomma arabica);*
- *Gelatina;*
- *Derivati della cellulosa;*
- *Amido;*
- *Saccarosio;*
- *Sodio alginato;*
- *Polivinilpirrolidone (PVP).*

### Disgreganti

Sono eccipienti fondamentali per l'attività terapeutica della compressa poiché permettono di regolare il processo di disgregazione della stessa, velocizzandolo o rallentandolo.

Si tratta di sostanze poco solubili che, a contatto con i fluidi biologici, si idratano e rigonfiano, richiamando acqua nella compressa o favorendone l'ingresso agendo sulla permeabilità.

L'ingresso di acqua esercita una pressione sulla compressa tale da determinarne la disgregazione: uno dei disgreganti più utilizzati è l'*amido* che, seppure incapace di un grande effetto di rigonfiamento, è in grado di richiamare acqua tramite meccanismi di canalizzazione.

Oltre ad esso è opportuno ricordare:

- *Derivati dell'amido;*
- *Gomme;*
- *Cellulosa microcristallina;*
- *Alginati;*
- *Miscele effervescenti.*

Tra i disgreganti è opportuno comunque ricordare due meccanismi d'azione:

- *Disgreganti che facilitano l'ingresso di acqua nella compressa:* sostanze come i tensioattivi (sodio lauril solfato, Tween, ecc...) rendono la superficie della compressa più idrofila e, quindi, più bagnabile. Si ottiene un aumento della penetrazione dell'acqua all'interno dei pori delle compresse e portando a disgregazione;

- **Disgreganti che causano rigonfiamento:** richiamano acqua e si rigonfiano aumentando la pressione interna della compressa stessa, spaccandola.

### Coloranti

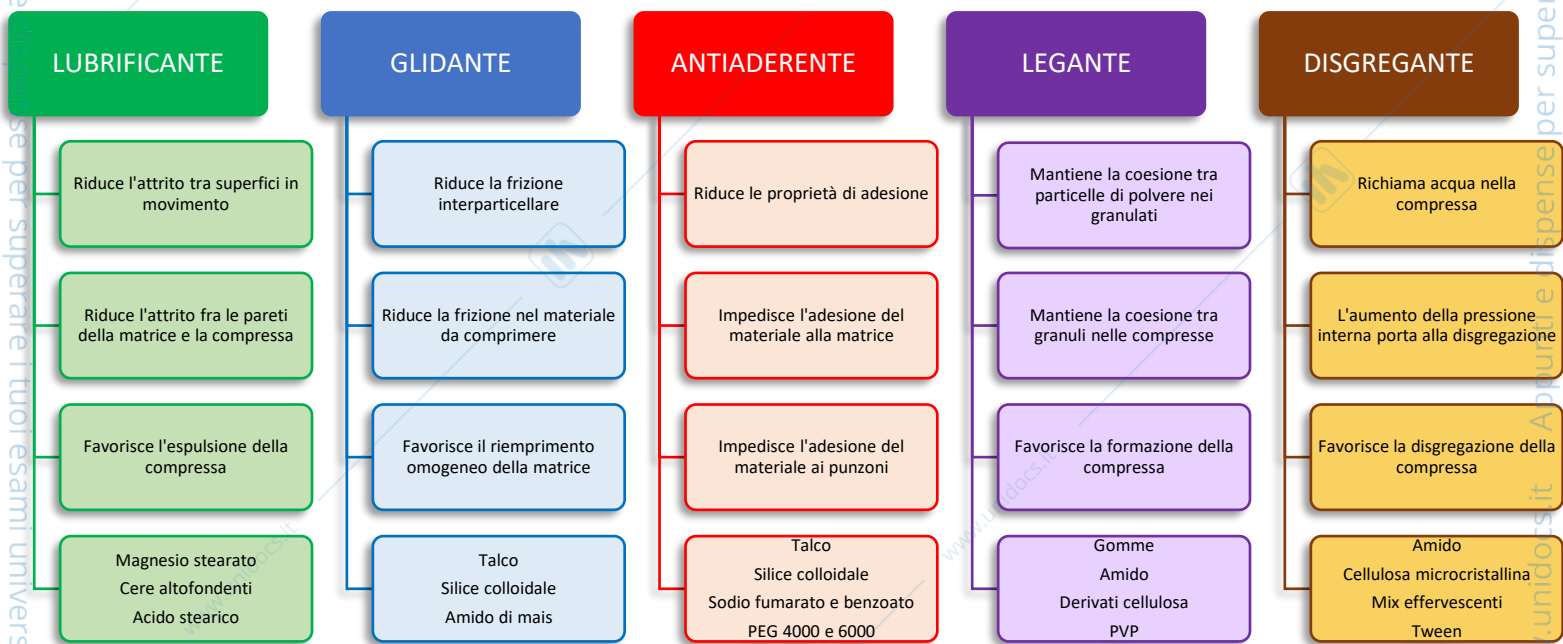
Sono aggiunti per motivi estetici, per distinguere i vari prodotti o per controllare l'andamento del processo durante le varie fasi di produzione.

Tuttavia, non tutti i coloranti sono ammessi in ambito farmaceutico: i più utilizzati sono quelli non solubili, più maneggevoli e facili da miscelare.

### Aromatizzanti

Sono utilizzati principalmente nelle compresse masticabili o buccali nel caso il principio attivo presentasse un sapore sgradevole: possono essere usate essenze singole o miscele.

Ad eccezione di diluenti, aromatizzanti e coloranti, un utile riferimento per l'utilizzo dei singoli eccipienti può essere rappresentato dallo schema in oggetto:



È possibile utilizzare anche degli eccipienti e delle formulazioni già disponibili in commercio per utilizzo in *direct compression* o in *granulation*: l'origine e la destinazione di utilizzo finale variano da prodotto a prodotto.

GRANULATION		DIRECT COMPRESSION		
Macinati	Agglomerati	Spray-Dried	Anidri	Co-Processati
GranuLac 70	Tablettose 70	FlowLac 90	DuraLac H	Cellactose 80
GranuLac 140	Tablettose 80	FlowLac 100		MicroceLac 100
GranuLac 200	Tablettose 100			StarLac
GranuLac 230				Combilac
SorboLac 400				

Per quanto riguarda gli eccipienti per granulazione, si trovano in commercio formulazioni quali *GranuLac* e *SorboLac* (sorbitolo) a diverse granulometrie e ottenuti semplicemente per macinazione.

Eccipienti come *FlowLac*, anche a diverse granulometrie, sono ottenuti con la tecnica dello spray-drying mentre esistono formulazioni più innovative e performanti costituite da materiali co-processati e a rilascio sostenuto come *StarLac*, una miscela di amido stabilizzato e lattosio che agiscono sinergicamente: il lattosio agisce come diluente, l'amido agisce come disgregante e diluente.

Formulazioni come *Tabletose* sono ottenute con tecniche di agglomerazione spray in continuo, dove l'acqua è utilizzata come legante e spruzzata continuamente su masse di lattosio macinato: le peculiari caratteristiche del prodotto ne fanno un utile strumento per scorrevolezza e buona comprimibilità.

Ulteriori disgreganti degni di nota sono *Vivastar* ed *Explotab*, entrambi a base di amido sodico glicolato e derivati dalla cabossimetilazione dell'amido di patata. Mostrano un'ottima capacità di swelling in acqua o in altri mezzi e permettono di allestire formulazioni fast per le forme orali sia per la buona scorrevolezza che per l'assenza di porosità superficiale (sono prodotti in strutture perfettamente sferiche): queste caratteristiche definiscono tale prodotto come super-disgregante (azione molto rapida).

Una miscela particolarmente utile per la realizzazione di forme fast risulta essere anche *Ludipress*, costituita da *Kollidon 30* (azione legante), *lattosio* (azione diluente) e *Kollidon CL* (azione disgregante): la miscela di queste sostanze garantisce la disgregazione della formulazione entro 60 secondi dal contatto col mezzo fluido.

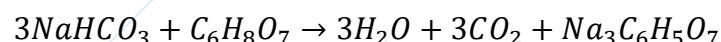
### Compresse effervescenti

Queste compresse sono generalmente destinate alla via orale che si sciolgono in acqua prima dell'assunzione, sviluppando bolle di gas (anidride carbonica) a seguito di una reazione chimica.

In ambito farmaceutico sono disponibili sia polveri che granuli effervescenti ma, oltre ad alcuni indiscutibili vantaggi, le compresse effervescenti mostrano anche alcuni svantaggi, tra cui:

- Sono generalmente più grandi delle compresse tradizionali a causa della loro composizione;
- Processo di produzione notevolmente più complesso rispetto alle compresse più comuni;
- Impossibilità di uso di lubrificanti lipofili;
- Necessità di materiali di confezionamento particolari per impedire il contatto con l'umidità.

La stechiometria di reazione tra acido citrico e bicarbonato è



E i rapporti ponderali sono di 252 g di  $\text{NaHCO}_3$ , 192 g di  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ , 54 g di  $\text{H}_2\text{O}$ , 132 g di  $\text{CO}_2$ , 258 g di  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ .

La reazione può avere inizio anche con una piccola quantità di acqua dato che comunque se produce altra grazie alla stechiometria stessa del processo.

I leganti sono generalmente necessari in questo tipo di formulazioni e devono essere necessariamente idrosolubili come sorbitolo, destrosio, xilitolo e lattosio.

Per quanto riguarda invece i lubrificanti quali lo stearato di magnesio, tradizionalmente utilizzati nella produzione di compresse, è opportuno che anch'essi risultino idrosolubili: gli unici utilizzabili sono acido benzoico, adipico e fumarico oltre a PEG, alanina e glicina.

Tra gli altri eccipienti utilizzabili nelle compresse effervescenti si possono annoverare coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.

La linea di produzione di queste compresse deve essere propria per questa produzione in quanto non possono entrare in contatto con acqua e si porrà comunque il problema di ottenere un prodotto molto più grande rispetto all'analogo non effervescente.

Oltre alla problematica delle dimensioni del prodotto finito, occorre tenere conto dell'eventuale processo di granulazione in tutti i quei casi in cui la compressione diretta non sia operabile: ciò può richiedere l'utilizzo di solvente acquoso.

In questo caso le strategie per realizzare un granulato sono molteplici:

- Realizzare una granulazione a secco;
- Realizzare granulazione ad umido separatamente per la componente acida e quella basica, successivamente miscelare e comprimere i due granulati;
- Realizzare una granulazione ad umido tramite solventi organici;
- Realizzare una granulazione per fusione.

### **Saggi per le compresse secondo Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana**

I saggi prescritti dalla FU per le compresse sono:

1. *Uniformità di peso;*
2. *Uniformità di contenuto;*
3. *Tempo di disaggregazione;*
4. *Velocità di dissoluzione;*
5. *Resistenza meccanica;*
6. *Aspetto;*
7. *Carica microbica;*
8. *Stabilità nel tempo.*

### **Uniformità delle unità di dosaggio**

Le compresse rispondono al saggio se rientrano in un range definito dalla Farmacopea stessa: se il peso della compressa è più o meno costante, anche il suo contenuto lo sarà.

Le compresse soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio oppure, se giustificato e autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e al saggio per l'uniformità di massa.

Le droghe vegetali e le relative preparazioni in questa forma non rientrano alle disposizioni di questa sezione.

### Uniformità di contenuto

Se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le compresse con contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o al 2% della massa totale, soddisfano al *Saggio A per l'uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica*: se la preparazione mostra più di un principio attivo allora questa specifica si applica ai soli composti che rispecchino la caratteristica.

Se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le compresse rivestite, a differenza di quelle rivestite con film, soddisfano al succitato Saggio A indipendentemente dal contenuto in principio attivo.

### Uniformità di massa

Le compresse non rivestite e, se non diversamente giustificato e autorizzato, le compresse rivestite con film soddisfano al *Saggio per l'uniformità di massa per le preparazioni a dose unica*: se per tutti i principi attivi è prescritto o giustificato e autorizzato il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio per l'uniformità di massa non è richiesto.

Il saggio è condotto ricavando il peso medio da 20 compresse e poi valutando lo scarto percentuale della singola compressa rispetto al valore medio: tutte le compresse devono stare nell'intervallo  $p \pm k$  e non più di 2 compresse possono rientrare nell'intervallo  $p \pm 2k$ .

Il valore di  $k$  è definito da apposita tabella a seconda del contenuto in massa di principio attivo.

### Dissoluzione

Questo test serve a verificare la modalità di solubilizzazione del principio attivo e del rilascio dello stesso dalla forma farmaceutica: la conduzione di questo test permette di valutare il profilo di rilascio della formulazione.

Permette di valutare se tutte le unità si solubilizzano allo stesso modo o se sussistano variazioni: se non è diversamente giustificato e autorizzato, possono essere utilizzati sia apparecchiature con *agitatore a paletta, a cestello rotante o a flusso continuo*.

Il *Saggio di dissoluzione* riporta nella monografia di ogni preparazione diverse indicazioni:

- Apparecchiatura da usare;
- Composizione, volume e temperatura del mezzo di dissoluzione;
- Velocità di rotazione o velocità di flusso del mezzo di dissoluzione;
- Tempi, metodi e volumi inerenti al campionamento della soluzione in esame o le condizioni per un monitoraggio real-time;
- Metodo analitico;
- Quantità di principi attivi da disciogliere nell'intervallo di tempo prescritto.

Per quanto riguarda la scelta dell'apparecchiatura, essa dipende principalmente dalle caratteristiche chimico-fisiche della forma di dosaggio: tutte le parti del macchinario che devono venire in contatto con essa devono essere progettate per essere di acciaio inossidabile o rivestite di materiale inerte che non con la reazione di dissoluzione.

Nessuna parte della strumentazione deve dare origine in modo sensibile a movimenti, vibrazioni o agitazioni oltre a quelle derivanti dal sistema in movimento o dal flusso continuo: è inoltre

preferibile l'utilizzo di un macchinario in grado di permettere l'osservazione della preparazione in esame e dell'agitatore durante il saggio stesso.

#### *Dissolutore a paletta o cestello rotante*



Il macchinario è costituito da un bagno termostato dove sono immersi cilindri emisferici da 550 mL al cui interno sono presenti una paletta o un cestello rotante a velocità definita.

La rotazione continua permette l'eliminazione dello stato stazionario attorno al farmaco e, quindi, la dissoluzione dello stesso: affinché ciò avvenga, il volume della fase ricevente deve essere almeno il 10% della solubilità, altrimenti non si scioglierà (condizioni di sink perfetto).

Se la compressa aderisce alle pareti del contenitore o alla paletta, il risultato sarebbe falsato in quanto non tutta la superficie risulterebbe esposta all'azione del solvente.

A prescindere dal sistema di agitazione, in entrambi i casi la rotazione è provocata da un motore e l'apparecchiatura è provvista di tappi con fori necessari al campionamento periodico della

soluzione: i profili di dissoluzione sono ottenuti grazie alla realizzazione di un opportuno grafico.

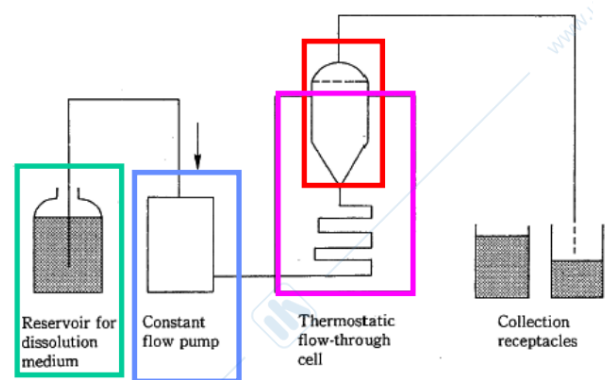


*AGITATORE "A CESTELLO" vs. AGITATORE "A PALETTA"*

#### *Dissolutore a cella a flusso continuo*

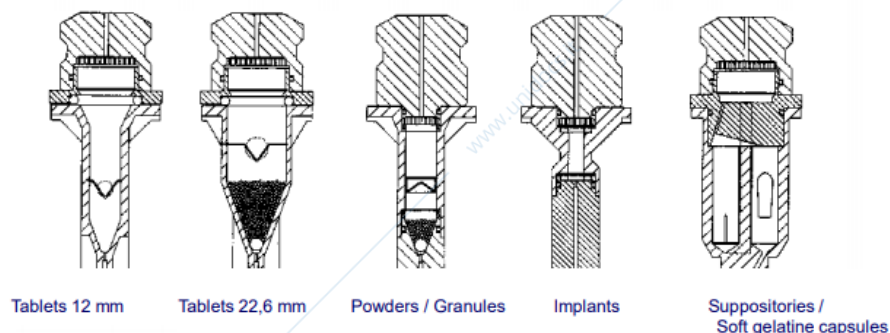
In caso di polveri o molecole a bassa solubilità, è difficile mantenere la condizione di sink perché la soluzione si satura rapidamente: in questo caso si utilizza la cella a flusso continuo.

Il dissolutore a cella a flusso continuo è costituito da un bagno termostato dove sono immerse celle trasparenti a forma di imbuto: tramite una pompa a flusso continuo il liquido viene fatto fluire dal basso verso l'alto attraverso una serie di piccole sfere in vetro (per omogeneizzare il flusso di liquidi attraverso la cella).



Alla rimozione di solvente da un lato corrisponde una corrispettiva aggiunta dall'altro per garantire il sink. Il tipo di liquido, la tipologia di cella, la possibilità di eseguire un flusso pulsante e la temperatura di esercizio dipendono dal tipo di analisi da condurre.

La stessa metodologia è utilizzabile anche nel caso di analisi di un cerotto transdermico dove lo



stesso è adagiato su supporti in plexiglass o sotto al cestello e posto con la parte adesiva rivolta verso.

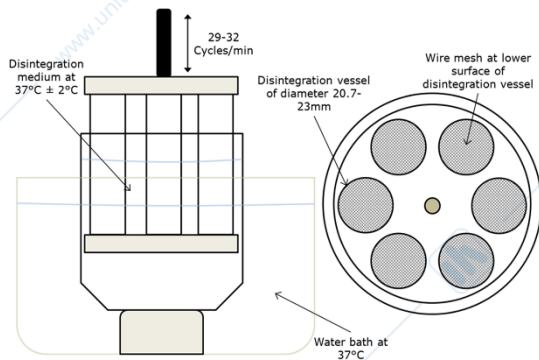
### Tempo di disaggregazione

Il tempo di disaggregazione di una compressa è specifico e stabilito dalla FU a seconda della tipologia della stessa.

Anche il mezzo in cui deve essere condotto il saggio deve essere conforme alle specifiche della Farmacopea.

- *Comprese semplici*: 15' in acqua;
- *Comprese effervescenti*: 5' in acqua a 15-25°C;
- *Comprese solubili*: 3' in acqua a 15-25°C;
- *Comprese rivestite*: 60' in acqua;
- *Comprese rivestite con film*: 30' in acqua;
- *Comprese o confetti gastroresistenti*: 2h in HCl 0,1M poi 60' in tampone fosfato pH 6.8;
- *Capsule di gelatina molle e dura*: 30' in acqua.





Il saggio di disaggregazione viene condotto in un'apparecchiatura dotata di cestello e sei cilindri in plexiglass: il complesso è connesso ad un'asta ed un motore che ne permettono il movimento verso l'alto e verso il basso.

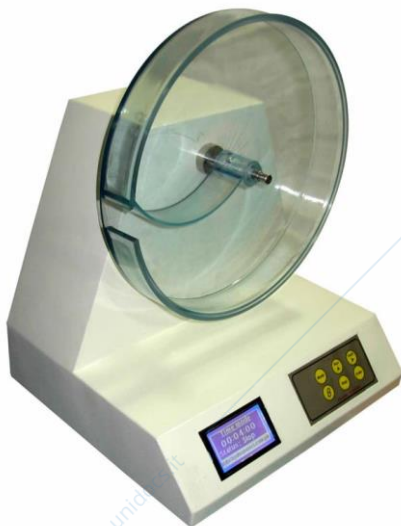
Una volta che la compressa è inserita all'interno del cestello, l'apparecchiatura è messa in movimento e simula la peristalsi intestinale: come nel caso della dissoluzione, anche per la disaggregazione, le caratteristiche del solvente

dipendono dal tipo di formulazione da analizzare.

La frequenza di compressione è di 28-32 sollevamenti al minuto, un'ampiezza di 50-60 mm e la compressa rimane sommersa per almeno 1,5 mm nella posizione più alta dell'oscillazione.

Il test è considerato soddisfacente e superato se, nel tempo prescritto dalla FU, le compresse o le capsule inserite nell'apparato risultano disaggregate completamente.

### Friabilità delle compresse non rivestite



Questo saggio è condotto sulle compresse non rivestite e per valutare, in condizioni definite, se le compresse risultino friabili o meno: è importante valutare danneggiamenti, segni evidenti di abrasione o di rottura in caso di urto meccanico o attrito.

Per valutare queste caratteristiche si utilizza un macchinario costituito da un tamburo rotante con diametro interno compreso tra 283-291 mm e tra 36-40 mm di profondità: il materiale del tamburo è un polimero plastico trasparente, liscio e atto a non produrre elettricità statica.

Una delle facce del tamburo è rimovibile e permette l'inserimento delle compresse che, all'azionamento della macchina, sono portate verso l'alto da un deflettore curvo di raggio 75,5-85,5 mm che si estende dal centro alla parte esterna del tamburo.

La velocità di rotazione del tamburo è di 25 giri/min e si ottiene che le compresse rotolano o scivolano, cadendo sulle pareti del tamburo o le une sulle altre.

### Confettatura e rivestimento

Le proprietà chimico-fisiche delle soluzioni o sospensioni di rivestimento sono molteplici e si possono caratterizzare come:

- Capacità della soluzione o della sospensione polimerica di bagnare e di spandersi sulla superficie della compressa (*spreading coefficient*);
- Qualità e stabilità della soluzione o dispersione di colorante a mano a mano che il solvente evapora (un polimero in acqua non costituisce una soluzione ma una dispersione colloidale);
- Compatibilità del polimero con il plasticizzante;

- Pressione di vapore della miscela per stabilire come essa formi il film.

Il processo di *confettatura* è condotto utilizzando una soluzione zuccherina di saccarosio o sorbitolo addizionata con diluenti, coloranti, aromatizzanti, filmogeni, aromi, tensioattivi e alternata a miscele di polveri.

Allo svantaggio della lunga durata del processo è però associata una relativa economicità, apparecchiature semplici da utilizzare ed un risultato gradevole.



Il processo è svolto in una *bassina*, un macchinario costituito da un recipiente inclinato che ruota sul proprio asse.

All'interno vengono posti i nuclei da confettare, il macchinario è posto in rotazione e le compresse vengono spruzzate con la soluzione o la sospensione confettante: la continua rotazione dell'apparecchio permette la distribuzione uniforme del confettante su tutte le unità.

Spesso nella bassina è previsto un sistema di areazione forzata che, soffiando aria calda, favorisce l'evaporazione della copertura.

La confettatura avviene in fasi:

1. **Isolamento**: i nuclei sono preventivamente ricoperti da uno strato polimerico gastroresistente (gommalacca, HPMC, PVAP, CAP). Lo scopo dell'applicazione di questo film sottile è impedire il contatto con l'acqua e la disgregazione della compressa stessa, oltre a impedire la migrazione del principio attivo nella copertura zuccherina;
2. **Ingrossamento**: costituisce la fase principale dove si applica la copertura zuccherina sui nuclei, precedentemente isolati, alternata ad una miscela di polveri, ottenendo un aumento di peso del 30-50%. Sono aggiunti eccipienti come talco, caolino, calcio carbonato, biossido di titanio, ecc. e il processo si protrae per tempi lunghi fino al raggiungimento delle dimensioni e della qualità desiderate: l'esperienza del personale è quantomai fondamentale in questa fase;
3. **Lisciatura**: a seguito della fase di ingrossamento si ottengono dei nuclei porosi. La colatura di una soluzione zuccherina 70% contenente biossido di titanio permette una lisciatura e una sbiancatura dei nuclei ingrossati;
4. **Colorazione**: questa fase è necessaria solo se si desiderano compresse colorate. In tal caso sono utilizzati coloranti solubili o lacche insolubili;
5. **Lucidatura**: l'utilizzo di una bassina con tamburo rivestito in feltro e l'applicazione di una miscela di cere in solvente organico (e.g. cera d'api e cera carnauba in solvente organico) permettono di lucidare le compresse.

La terminologia "*confetto*" non potrà mai essere presente su alcuna forma farmaceutica in quanto non previsto da FU: è invece presente il termine "*compressa rivestita*".

Il *rivestimento (film coating)* è stato introdotto a partire dagli anni '50 per superare le limitazioni del processo di confettatura per quanto riguarda il personale necessario, tempi e costi di produzione.

Il *film coating* consiste nella deposizione sulla superficie del substrato di una membrana polimerica di spessore uniforme e compreso tra 20-100  $\mu\text{m}$ : la criticità del processo è la realizzazione dell'uniformità del film.

Il processo di film coating, condotto in bassina o a letto fluido, consta di diverse fasi:

1. **Nebulizzazione**: formazione di gocce di soluzione o di dispersione polimerica sui nuclei (il coefficiente di spargimento indica la capacità del film di rivestimento di spargersi uniformemente sulla compressa). È opportuno evitare il formarsi di gocce di grosso volume per permettere una distribuzione uniforme;
2. **Adesione**: le gocce aderiscono al substrato;
3. **Coalescenza**: le singole goccioline vanno ad unirsi formando uno strato continuo e aderendo alla superficie del substrato;
4. **Coazione**: successive gocce vanno a formare il rivestimento e aumentano lo spessore;
5. **Evaporazione**: il solvente evapora lasciando il polimero sulla superficie del singolo nucleo.

Da un punto di vista quali-quantitativo, la soluzione è costituita da un polimero filmogeno (5-30%), un plasticizzante (0.2-2%), colorante-opacizzante (1-3%), solvente (q.b.a 100%): i polimeri filmogeni possono essere solubili o meno in acqua e, in caso, occorre tenere conto di tempi maggiori per l'evaporazione rispetto ai solventi organici.

Alcuni difetti che possono presentarsi nel film coating delle compresse sono i seguenti:

- **Sticking**: o "adesione". È un difetto tipico dell'eccessiva bagnatura o dell'eccessivo spessore del film che portano all'adesione dei nuclei tra loro o alle superfici della bassina: occorre intervenire regolando la velocità di applicazione o la temperatura operativa;
- **Rugosità della superficie del film**: si ha un prematuro essiccamento delle goccioline di polimero prima che si depositino sul substrato. Occorre intervenire regolando il grado di atomizzazione e concentrazione del polimero;
- **Effetto "buccia d'arancia"**: la soluzione rivestente è troppo viscosa ed è necessario provvedere rendendola più fluida;
- **Bridging**: è un difetto della tipologia di plasticizzante e della sua concentrazione, eventualmente troppo elevata. Avendo scarsa adesione, il film si solleva e tende a mascherare il logo presente sulle compresse;



STICKING



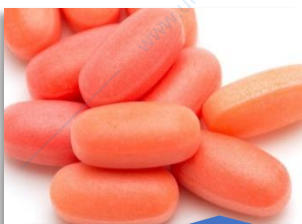
RUGOSITÀ



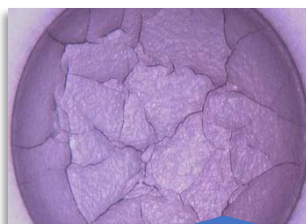
BUCCIA D'ARANCIA



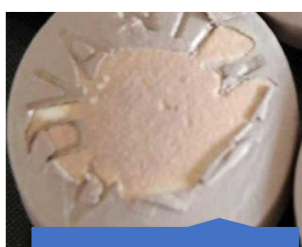
BRIDGING



MOTTLING



CRACKING



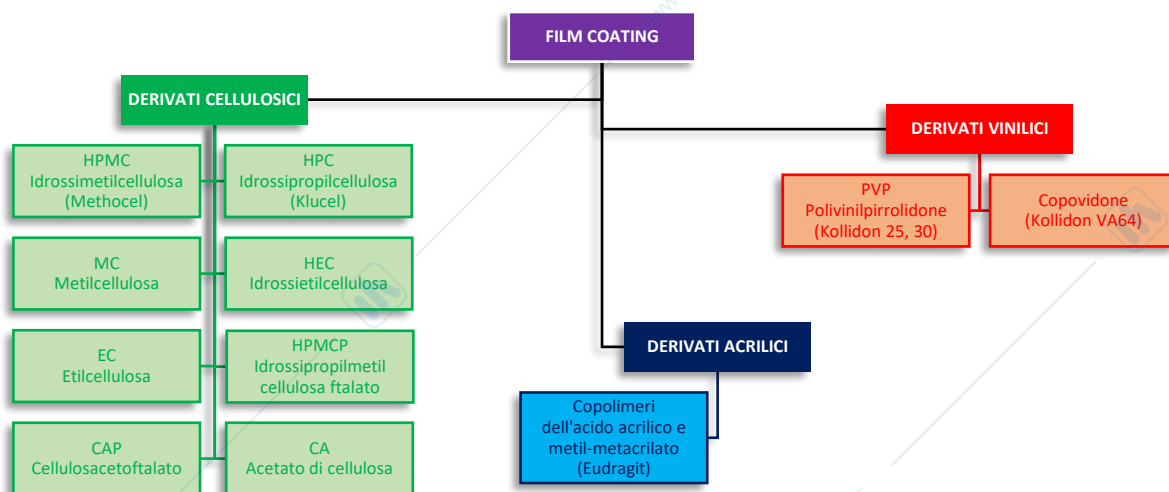
PEELING



DECOLORAZIONE

- **Mottling:** o “variazione di colore”. Si ha una insufficiente distribuzione del colorante che può portare a discolorazione delle forme o una variazione di tonalità cromatica all’interno del lotto;
- **Cracking:** quando le forze interne alla compressa superano la forza tensile, si ha rottura del film. Optare per un polimero a peso molecolare superiore può risolvere il problema;
- **Peeling:** effetto che può manifestarsi a seguito di cracking per mancate proprietà di adesione e coesione del film sul substrato. In questo caso il film si frattura e si ritrae dal nucleo: la scelta di un materiale di rivestimento con una resistenza meccanica maggiore può risolvere il problema;
- **Decolorazione:** questo fenomeno può avere diverse origini come la degradazione del core o del film, migrazione di componenti dal nucleo al rivestimento e relativa interazione, aumento dell’umidità o della temperatura.

I materiali utilizzati nel film coating possono essere raggruppati in *derivati cellulósici*, *derivati vinilici* e *derivati acrilici*.

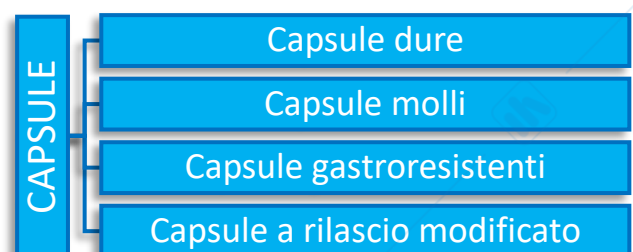


## **CAPSULE**

Le *capsule* sono preparazioni solido costituite da involucri duri o molli di varia forma e capacità: contengono generalmente una dose unica di principio attivo destinato alla somministrazione orale, ma non sono infrequenti capsule contenenti più attivi. Sono classificabili in quattro grandi categorie a seconda della modalità di rilascio o alla forma farmaceutica stessa.

La capsula completa è costituita dall’insieme di due entità:

- **Involucro:** gelatina o altra sostanza con consistenza regolabile per aggiunta di plasticizzanti, conservanti, dolcificanti, aromatizzanti, coloranti;



- **Contenuto:** di consistenza solida (polveri o granulati), pastosa o liquida e consistente in eccipienti e uno o più attivi.

L'involucro è costituito nella grande maggioranza dei casi da gelatina, un prodotto naturale di origine animale.

Le capsule contengono quantità variabili di plasticizzanti necessari per ottenere una minore rigidità dell'involucro: con l'essiccazione la gelatina perde l'elasticità e porta alla rottura dell'involucro.



Altri eccipienti come coloranti e aromatizzanti sono addizionabili ma non influiscono sulla stabilità dell'involucro.

Generalmente l'azienda che produce un medicinale acquista da terzi la capsula già pronta (*Capsugel* è una delle aziende leader nella produzione di capsule ad uso farmaceutico): gli involucri differiscono in forma, colore e stato fisico (solido, gel, contenuto solido o liquido).

La gelatina, ottenuta dal materiale di partenza che è lo scarto della macellazione di bovini e suini, è una proteina purificata per *idrolisi acida o alcalina parziale* del *collagene animale*: con l'idrolisi acida o basica si ottiene lo stesso prodotto ma con un punto isoelettrico leggermente diverso.

La gelatina è insolubile nei comuni solventi organici ma si rigonfia in acqua fredda e, per riscaldamento a 40 °C, si ottiene una soluzione colloidale che raffreddandosi forma un gel più o meno stabile: il 90% delle capsule in commercio sono costituite da questo tipo di gelatina.

Il parametro fondamentale nella scelta della gelatina per l'involucro è il *potere gelificante*, determinato dalla capacità del materiale di essere resistente al momento del raffreddamento. Il saggio FU del potere gelificante prevede di porre un pistone a fondo piatto sopra ad uno strato di gel e misurare il peso necessario a flettere la superficie del materiale di 4 mm: valori accettabili sono compresi tra 150-250 g e sono talvolta indicati come *gradi Bloom*.

Il restante 10% delle capsule in commercio è costituito da *HPMC (idrossipropilmetilcellulosa, 8%)* e *pullulano (2%)*.

I vantaggi nell'utilizzo della gelatina nella produzione di capsule sono molteplici:

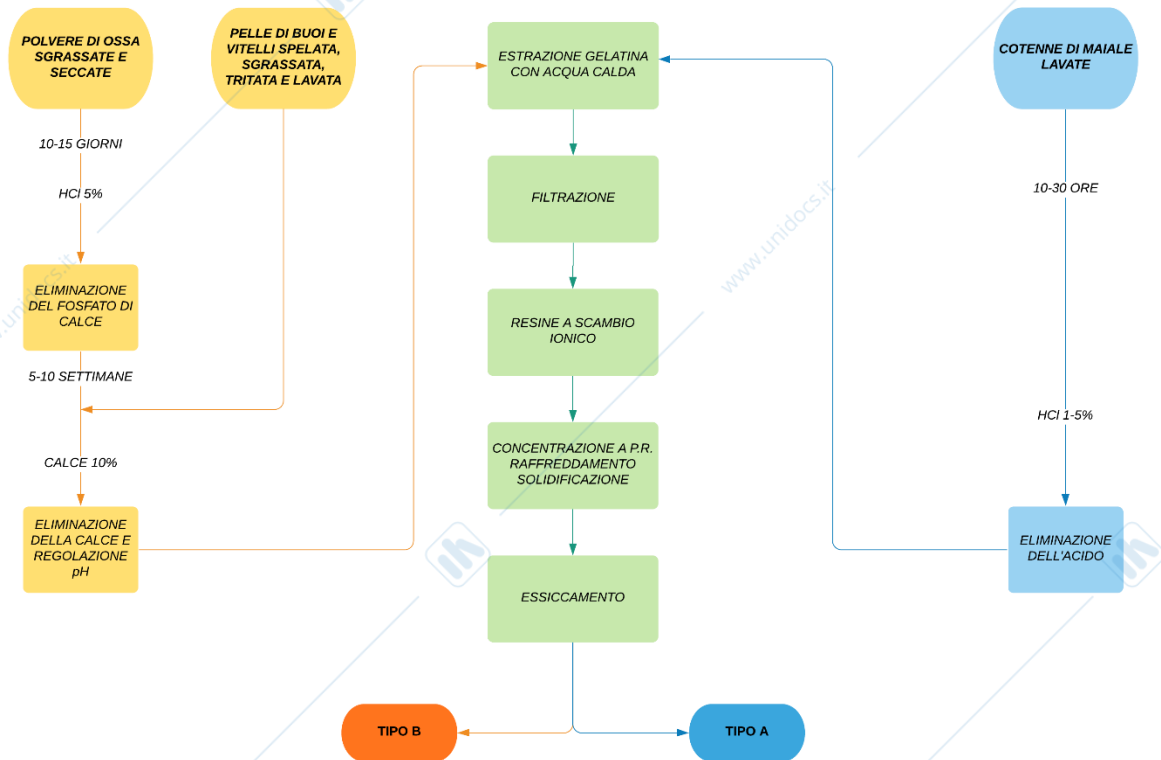
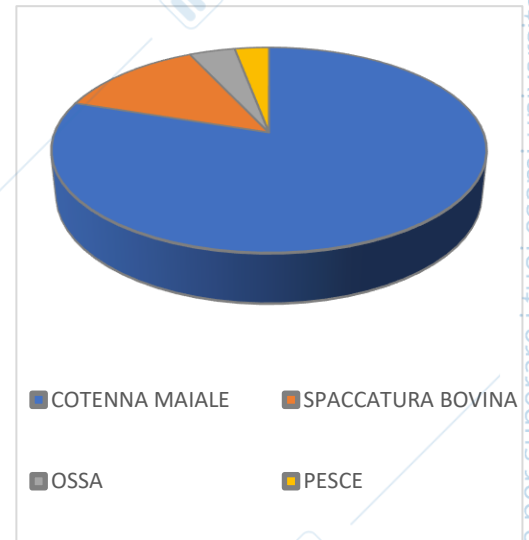
- Ottimale potere gelificante;
- Possibilità di purificazione;
- Lavorazione semplice;
- Transizione solido-gel a 40°C;
- Atossica;
- Rapidamente solubile nei fluidi biologici;
- Utilizzabile nella produzione di film con facilità di produzione.

Tuttavia, non è priva di svantaggi tra cui:

- **Elevato contenuto di acqua (13-16%):** da un punto di vista microbiologico, possibilità di contaminazione;
- **Cross-linking:** essendo una molecola abbastanza reattiva può legarsi ad alcuni componenti del contenuto;
- **Restrizioni religiose:** riguardo all'utilizzo di derivati animali;
- **BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy):** a causa della derivazione da scarti di macellazione bovina e suina, c'è la possibilità di contaminazione da prioni per cui è necessario un alto livello di attenzione.

La gelatina alimentare prodotta in Europa è costituita da varie sezioni di diversi animali: ossa, carne, pelli, suini, bovini e pesce. Per gli svantaggi precedentemente elencati e le implicazioni religiose ed etiche nell'uso di animali, si sta spingendo verso l'utilizzo di HPMC e pullulano che, tuttavia, non sono altrettanto versatili e facilmente lavorabili come la gelatina animale.

Il processo di produzione della gelatina a partire da scarti animali prevede sia una fase comune che alcuni processi ben distinti a seconda dell'origine del materiale.



Come è possibile vedere direttamente dallo schema, con materiale bovino e ossa si procede ad un'idrolisi basica preceduta da un trattamento acido, nel caso di materiale suino si passa direttamente all'idrolisi acida.

Successivamente si procede ad estrazione in acqua a 40 °C (temperature superiori degradano le proteine e riducono il potere gelificante), filtrazione del materiale in sospensione, passaggio in filtri a resine a scambio ionico e poi concentrazione a pressione ridotta per operare a temperature controllate. Infine il prodotto è raffreddato, solidificato ed essiccato ad ottenere una polvere regolare dall'incolore al giallastro semitrasparente.

### Capsule a idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)

Si tratta di un polimero sintetico esterificato ed eterificato per via sintetica: esiste a diversi PM per ottenere dispersioni con viscosità e potere gelificante diverso.

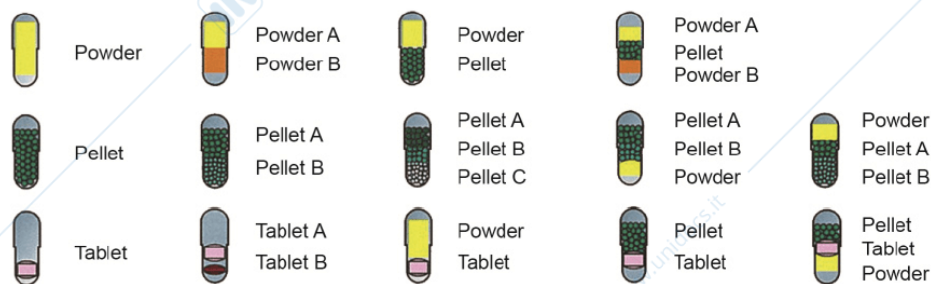
Non risulta altrettanto versatile come la gelatina e le capsule costituite da questo materiale prendono il nome di *VCaps (Capsugel)*: sono lasciate volutamente trasparenti perché impiegate spesso in preparazioni vegetali ed esaltare la vista del contenuto.

Il contenuto di umidità di equilibrio è il più basso e non mostra reattività nei confronti del contenuto.

### Capsule dure

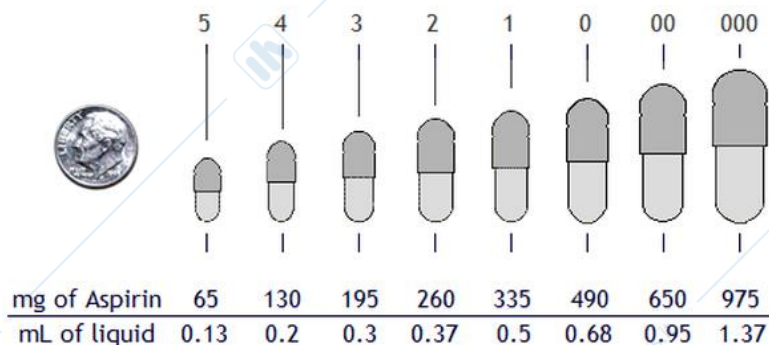
Sono costituite da involucri formati da due sezioni cilindriche preformate che presentano un'estremità chiusa e l'altra aperta: la sezione più grande è detta *corpo*, l'altra *testa*.

Sono le forme farmaceutiche più versatili e possono contenere pellets, granuli, polveri, contenuti pastosi o capsule più piccole.



È una forma molto liscia, regolare e che, somministrata oralmente, si deglutisce con facilità anche se di grandi dimensioni: permette inoltre di controllare il rilascio del principio attivo in molti modi.

Nelle capsule dure il rapporto *glicerina:gelatina=0,4:1* e questo aumento laddove si passi da capsule dure a molli, evidentemente più gommose.



Il principio attivo e gli eccipienti sono caricati in una sezione della capsula su cui è poi fatta scivolare la sezione restante: sono disponibili diverse misure, a volume decrescente da 000 a 5.

### Preparazione dell'involucro

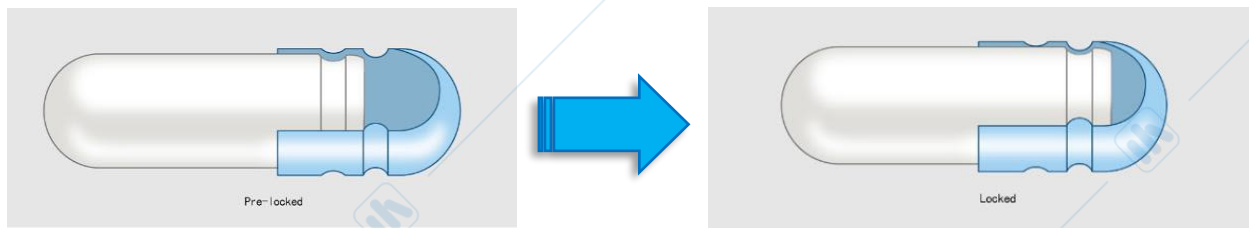
L'involucro è realizzato da punzoni cilindrici di acciaio che vengono lubrificati con materiale oleoso ed immersi nella fase di gelatina allo stato solido, dispersa in acqua a temperatura tale che venga impedita la formazione del gel. La dispersione adesa al punzone, messo in rotazione per evitare la formazione di gocce sulla superficie della capsula, viene poi asciugata in corrente d'aria (umidità 13-16%): le capsule sono poi rimosse dai perni e tagliate per avere un bordo preciso ed uniforme.

La colorazione della capsule è facilmente ottenibile andando ad aggiungere il pigmento alla dispersione senza bisogno di una ulteriore fase di colorazione.

### Tipologie di capsule dure e sistemi di chiusura

Le prime capsule, completamente lisce, mostravano il grave rischio di aprirsi durante la lavorazione e durante l'uso da parte del paziente.

Ne 1986 *Capsugel* sviluppò il sistema *SNAP-FIT* che mostra due scanalature su testa e corpo, una temporanea per una prima chiusura in attesa del riempimento e una permanente dopo il riempimento.

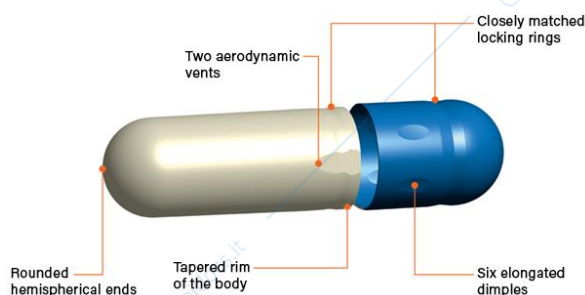


*LICAPS* è una tipologia di capsula in gelatina, sempre distribuita da *Capsugel*, in grado di essere riempita con liquidi: sono chiuse con un nastro di gelatina e non presentano scanalatura: è una forma di dosaggio attraente per quei composti poco solubili.

All'interno della capsula è presente una bollicina d'azoto che garantisce sia la tenuta che la stabilità del contenuto verso

l'ossidazione e la proliferazione batterica.

Le soluzioni, sempre di *Capsugel*, chiamate *VCAPS* e *CONI-SNAP* rispondono alle richieste etiche e religiose dei pazienti (*VCAPS*) e alle richieste tecnologiche di utilizzo di opercolatrici ad alta velocità (*CONI-SNAP* prevede delle prese d'aria oltre ai consueti avvallamenti sulla superficie).



*CONI-SNAP* vs. *VCAPS*

**Capsule molli**

Secondo FU, le capsule molli devono avere involucri più spessi delle corrispettive capsule dure: sono molto più morbide, tipo gomma, e costituite da una singola sezione, sebbene di varie forme.

Hanno un contenuto quasi esclusivamente liquido e sono pensate per essere assunte tal quali: l'assunzione può essere sia orale che vaginale ed il rapporto *glicerina/gelatina*=0,8:1.

Esistono anche *capsule medie* ad uso vaginale, dove il rapporto passa da 0,8:1 a 0,6:1.

PRO	CONTRO
Migliore assorbimento dei farmaci per aumento velocità e quantità di farmaco assorbito	Forma di dosaggio costosa
Aumento compliance del paziente	Metodo di produzione lento
Possibilità di incapsulare olii e farmaci con punto di fusione basso	Possibili interazioni chimiche tra involucro e contenitore
Proteggono API sensibili	Impossibile usare farmaci in soluzione acquosa
Aumento stabilità del farmaco	Migrazione del farmaco dalla fase oleosa alla capsula
Migliore assorbimento e maggiore biodisponibilità	Maggiori possibilità di degradazione della capsula

La capsula molle può contenere sia un farmaco in forma liquida o in emulsione che un farmaco solido: in questo caso il solido deve essere opportunamente disperso in granulometria tale da non intasare il sistema di dosaggio della capsula.

Nella scelta del liquido da utilizzare come veicolo, occorre tenere conto che non devono verificarsi interazioni di alcun genere all'interno della capsula per cui la scelta verte generalmente su:

- *Olii vegetali;*
- *Olii minerali;*
- *Trigliceridi a media catena;*
- *Gliceridi acetilati;*
- *Liquidi non volatili miscibili con acqua (PEG 400, PEG 600).*

Non possono essere assolutamente usati:

- *Acqua (oltre 5%);*
- *Alcoli a basso PM;*
- *Aldeidi (crosslinking e possibile alterazione dell'API).*

A differenza della compressa che richiede un numero elevato di eccipienti, l'allestimento di una capsula ne richiede un numero molto inferiore.

**Capsule gastroresistenti**

Sono capsule a rilascio modificato allestite in modo tale da resistere al fluido gastrico e rilasciare gli attivi all'interno dell'intestino.

Sono ottenute per rivestimento delle capsule con rivestimento gastroresistente o riempiendo le capsule di granulati e pellets provvisti di rivestimento gastroresistente (acetofalato di cellulosa, polivinilacetofalato, resine acriliche).

**Capsule a rilascio modificato**

Sono capsule dure con contenuto o involucro contenenti eccipienti appropriati oppure granulati o pellets che presentano una velocità e/o sito di rilascio specifici.

### **Controlli di qualità sulle capsule (Saggi FU)**

I controlli sulle capsule previsti e imposti dalla FU sono:

- *Aspetto;*
- *Forma e dimensioni;*
- *Carica microbica;*
- *Contenuto di umidità (13-16%);*
- *Uniformità di contenuto:* per le capsule con contenuto in API inferiore a 2 mg o al 2% della massa totale, è previsto il Saggio B per le forme di dosaggio a dose unica;
- *Uniformità di massa;*
- *Dissoluzione;*
- *Disaggregazione (30');*
- *Saggio specifico per capsule a rilascio modificato.*

### **PREPARAZIONI OROMUCOSALI**

Le preparazioni oromucosali sono preparazioni *solide, semisolide o liquide* contenenti una o più sostanze attive e destinate alla somministrazione alla cavità orale e/o alla gola per ottenere un effetto locale o sistemico.

Le preparazioni con *effetto locale* sono progettate per essere applicate in una specifica area del cavo orale come le *gomme (preparazioni gengivali)* o nella *gola (preparazioni orofaringee)*.

Le preparazioni con *effetto sistemico* sono progettate per essere assorbite presso uno o più siti della mucosa buccale (e.g. *preparazioni sublinguali*).

Le *preparazioni mucoadesive* sono destinate ad essere trattenute nella cavità buccale per adesione all'epitelio mucosale e possono modificare l'assorbimento sistemico del farmaco nel sito di applicazione.

Nonostante le varie formulazioni, è comunque comprensibile e verosimile che una parte delle sostanze attive possa essere deglutita e assorbita nel tratto gastrointestinale.

Le preparazioni oromucosali possono contenere opportuni *conservanti antimicrobici* ed eccipienti quali *dispendenti, sospendenti, addensanti, emulsionanti, tamponanti, bagnanti, solubilizzanti, stabilizzanti, aromatizzanti e dolcificanti*.

Le preparazioni solide possono contenere agenti lubrificanti che favoriscono lo scorrimento, lubrificanti ed eccipienti in grado di modificare il rilascio degli attivi.

Ad uso oromucosale è possibile riconoscere le seguenti forme:

- *Gargarismi;*
- *Collutori;*
- *Gengivari;*
- *Soluzioni e sospensioni oromucosali;*
- *Preparazioni oromucosali semisolide (e.g. gel gengivale, pasta gengivale, gel oromucosale, pasta oromucosale);*
- *Gocce oromucosali, spray oromucosali e sublinguali (inclusi spray orofaringei);*
- *Pastiglie e paste;*
- *Tavolette;*

- *Compresse sublinguali e buccali;*
- *Capsule oromucosali;*
- *Preparazioni mucoadesive.*

### **Pastiglie e paste**

Le pastiglie e le paste sono preparazioni solide, a dose unica, destinate ad essere trattenute nella cavità buccale per ottenere, in linea generale, un effetto locale nella cavità buccale e nella gola.

Contengono una o più sostanze attive, solitamente all'interno di una pasta aromatizzata e dolcificata poiché destinate a disciogliersi o disaggregarsi lentamente all'interno della bocca.

Mentre le *pastiglie* sono dei *saccaroliti solidi* preparati con stampi, le *paste* sono *gomme morbide*, elastiche e preparate con stampi da miscele contenenti polimeri naturali o sintetici e dolcificanti.

La preparazione può avvenire a freddo o a caldo:

- **Preparazione a freddo:** API e zuccheri sono finemente polverizzati e miscelati con la mucillagine di gomma ottenendo una massa plastica. Si opera poi un *rolled out* dal quale si ottengono bastoncini suddivisi per taglio. Le pastiglie sono poi essiccate ad una temperatura inferiore a 40 °C e un'umidità residua massima dell'1%;
- **Preparazione a caldo:** questo tipo di preparazione è valida solo nel caso in cui gli API siano termoresistenti. Sono allestite soluzioni concentrate di saccarosio e glucosio alle quali sono aggiunti gli attivi quando la temperatura è di 110-110 °C: si ottiene un impasto caldo e si lavora la massa fino ad ottenere un filone del diametro desiderato, suddiviso successivamente per taglio. Segue poi la fase di raffreddamento.



PASTIGLIE vs. PASTE

### **Tavolette**

Le tavolette sono preparazioni solide a dose unica e destinate ad essere succhiate per ottenere un effetto locale o sistemico.

Sono preparate per compressione e sono spesso di forma romboidale: le tavolette corrispondono alla definizione generale di compresse.

### **Capsule oromucosali**

Si tratta di capsule molli da masticare o succhiare.



### Preparazioni mucoadesive



Contengono una o più sostanze attive destinate all'assorbimento sistemico attraverso la mucosa buccale in un periodo di tempo prolungato.

Possono essere fornite come compresse buccali mucoadesive, cerotti buccali o altre preparazioni mucoadesive solide o semisolide.

Le compresse buccali mucoadesive si preparano per compressione: esistono sia compresse monostrato che multistrato.

Usualmente contengono polimeri idrofili che, a contatto con la saliva, originano un idrogel flessibile che aderisce alla

mucosa buccale.

### Gomme da masticare medicate

Queste formulazioni sono preparazioni solide a dose unica con una base costituita essenzialmente da gomma: sono destinate ad essere masticate ma non deglutite.

Contengono uno o più API che vengono rilasciati con la masticazione e dissolti o dispersi nella saliva: le gomme sono destinate al *trattamento locale di affezioni della cavità buccale* o all'*azione sistemica dopo assorbimento attraverso la mucosa buccale o il tratto gastrointestinale*.



### FORMULAZIONI LIQUIDE

Tra le proprietà da tenere in considerazione per le formulazioni liquide si ricordano la *densità*, la *viscosità*, la *tensione superficiale*.

#### Densità

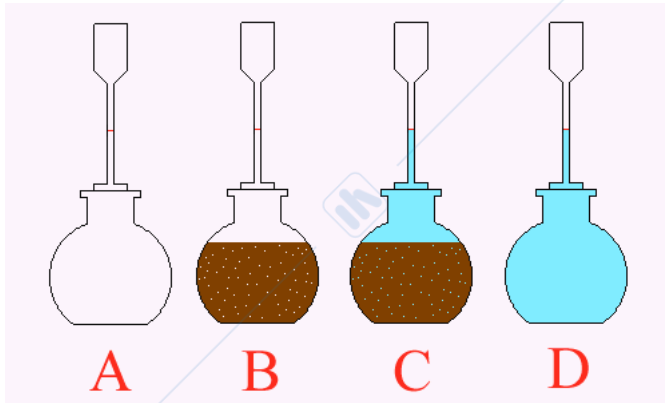
La densità di un liquido è correttamente misurata utilizzando *picnometri*, *bilance di Mohr-Westphal* o *aerometri*.

#### Picnometri

Un picnometro è uno strumento utilizzato per misurare la densità di solidi e liquidi. La corretta procedura di utilizzo di un picnometro per determinare la densità di una polvere è la seguente:

1. Pesare il picnometro vuoto e poi riempito del liquido di riferimento;
2. Aggiungere la polvere al picnometro pulito ed asciutto e misurare il peso del campione;
3. Aggiungere il liquido di riferimento fino a volume, poi pesare lo strumento contenente liquido e polvere;

4. Ricavare la densità della polvere.



$$\frac{P_D - P_A}{V_{TOT}} = d_{LIE}$$

$$V_{TOT} d_{LIE} (P_C - P_B) = V_{POLV}$$

$$d_{POLV} = \frac{P_B - P_A}{V_{POLV}}$$

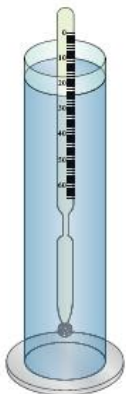
Per misurare la densità di un liquido è invece sufficiente operare così:

1. Pesare il picnometro vuoto;
2. Pesare il picnometro pieno di liquido;
3. Ricavare la massa del liquido come differenza tra il peso lordo e la tara;
4. Ricavare la massa del liquido.
5. Esistono anche *picnometri a mercurio* e *picnometri ad elio*: il primo, a causa dell'elevata tensione superficiale, non può penetrare in pori di diametro minore di 10-15  $\mu\text{m}$ , il



secondo riesce invece con facilità a penetrare le porosità interne alle particelle.

### Aerometri o Densimetri a galleggiamento



del mezzo.

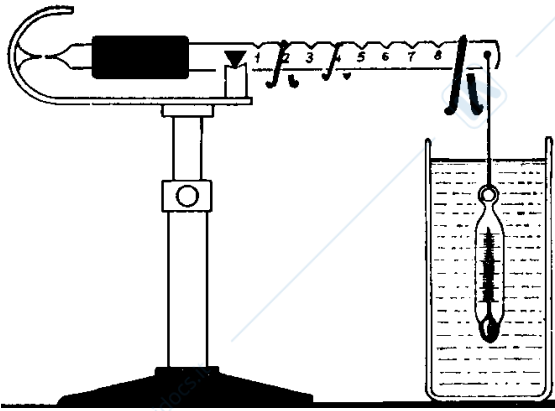
Un *aerometro* o *densimetro* è uno strumento in grado di misurare rapidamente la densità di un liquido. È costituito da un tubo più largo contenente un contrappeso per farlo affondare ed uno più stretto recante una scala graduata.

Poiché il peso del densimetro è noto, per il *Principio di Archimede*, sulla scala presente è rilevabile la densità del liquido in cui è immerso lo strumento.

Una volta posto libero all'interno di un liquido, sfruttando il principio della galleggiabilità, il peso del fluido spostato è pari al peso densimetro (che è costante): a seconda della profondità cui affonderà lo strumento è possibile, e in maniera diretta, ricavare sull'apposita scala graduata, il valore della densità

La densità è ricavabile, all'equilibrio, dalla lettura del valore all'intersezione dell'asta con il menisco del liquido.

### Bilancia di Mohr-Westphal



La bilancia di Mohr-Westphal è uno strumento in grado di misurare in maniera diretta la densità di un liquido.

La bilancia viene tarata immergendo il peso, privo dei contrappesi a cavaliere, in acqua distillata a 4°C. In seguito, l'acqua è sostituita dal liquido da analizzare e vengono apposti i contrappesi a cavaliere per equilibrare l'oscillazione del braccio.

La determinazione della densità del liquido è relativa a quella dell'acqua e definita dalla lettura, in ordine

decrescente del peso dei cavalieri, del valore corrispondente (e.g.: in figura leggerei una densità relativa di 0,924).

È buona norma che nel contenitore del liquido non siano presenti bolle d'aria poiché influirebbero sul galleggiamento della sonda così come risulta altrettanto importante la posizione della stessa nel contenitore: essa deve essere ben distanziata dalle pareti che, ovviamente, non devono essere a contatto durante la misurazione.

### Viscosità

La viscosità  $\eta$  di un fluido è indice della sua resistenza allo scorrimento: è una proprietà, oltre che di fluidi e gas, anche dei solidi (in tal caso è necessario fondere il solido). È un parametro il cui valore dipende strettamente dal tipo di fluido e dalla temperatura cui è misurata.

Un'altra definizione di viscosità è la definizione di "misura della coesione di un fluido": il vetro è considerato un fluido ad altissima viscosità poiché sono necessarie temperature altissime per lavorarlo.

Questa proprietà è particolarmente utile soprattutto per i sistemi semisolidi, tanto in ambito farmaceutico che cosmetico: ad esempio, la *pasta di Lassar* risulterà tanto meno viscosa all'aumentare della quantità di paraffina liquida aggiunta, con effetti desiderati o meno sul prodotto finale.

La *reologia*, cioè lo studio delle deformazioni subite dai corpi sottoposti a sollecitazioni (forze agenti sulla loro superficie), risulta fondamentale sia in ambito farmaceutico che nei processi industriali dei più svariati ambiti come alimentare, plastico, gomme, ceramiche: l'analisi reologica coinvolge tutti i processi in cui i materiali possono o devono scorrere per qualsivoglia motivo.

A titolo di esempio sono riportati alcuni processi importanti:

- Fluidi
  - *Mescolamento*;
  - *Filtrazione*: se il prodotto è troppo viscoso non riesce ad essere filtrato;

- *Passaggio attraverso fori*: come aghi di siringa o in caso di dispensazione da contenitori. La forza necessaria a far fuoriuscire una certa quantità di materiale da un tubetto è strettamente legata alla viscosità del prodotto: per favorire la fuoriuscita della pasta di Lassar dal suo contenitore è prevista l'aggiunta di paraffina liquida per ridurre la viscosità. Per lo stesso motivo, la preparazione di un liquido iniettabile che la viscosità sia estremamente bassa per permettere il passaggio del liquido attraverso l'ago;
- *Stabilità fisica di sistemi dispersi*: la precipitazione di un sistema disperso è indice di instabilità. In questo caso, l'aggiunta di un agente viscosizzante può aiutare a stabilizzare il prodotto;
- *Trasferimento di liquidi attraverso tubi*;
- *Permanenza di colliri sulla superficie oculare*: l'aggiunta di agenti viscosizzanti come cellulosa e altri polimeri permette di far permanere il medicinale più a lungo sulla superficie oculare e ottenere una durata d'azione maggiore;
- Semisolidi
  - *Spargimento e adesione sulla cute*;
  - *Prelevamento da contenitori o estrusione da tubetti*;
  - *Miscelamento con solidi o liquidi*;
  - *Rilascio di farmaci da veicolo*: questo assume una certa importanza in ambito farmacologico soprattutto in caso di cerotti transdermici;
- Solidi
  - *Scorrimento*: soprattutto nel caso del trasferimento delle polveri dalla tramoggia alla matrice della comprimitrice.

### Fluidi ideali

L'equazione di Newton permette di definire la forza da applicare ad uno strato liquido per modificarne la velocità rispetto ad un altro strato posto ad una certa distanza:

$$F = \eta S \frac{dv}{dr}$$

dove  $\frac{F}{S}$  rappresenta lo *sforzo di taglio* e  $\frac{dv}{dr}$  invece il *gradiente di velocità*: l'equazione di Newton risulta vera se questi due parametri sono direttamente proporzionali.

Uno strato di fluido è assimilabile ad un mazzo di carte dove, trascinando la prima carta con una certa velocità, riesce a portarsi dietro anche la seconda e così via: se sono rispettate le condizioni di proporzionalità diretta allora si parla di *fluidi newtoniani*, altrimenti di *fluidi non-newtoniani*.

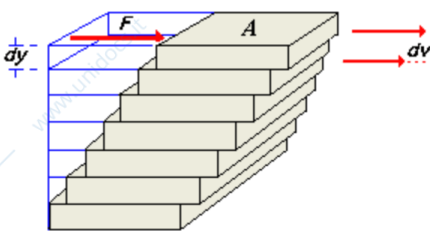
In linea generale, questa equazione è valida in *condizioni di flusso laminare*: si verificano in caso di basse velocità di flusso e piccolo diametro dei tubi. In queste condizioni gli strati di un fluido scorrono l'uno sull'altro senza creare turbolenza, al contrario si osserva invece la formazione di un flusso turbolento.

L'applicazione di una forza tangente ad un fluido provoca uno scorrimento dei piani di molecole gli uni sugli altri: le lamine liquide che si muovono più velocemente condividono la loro energia cinetica con le adiacenti che si muovono più lentamente. La resistenza a questo flusso è determinata dall'attrito interno.

La deformazione subita dal fluido è espressa in termini di *velocità di taglio* e di *sforzo di taglio*.

- Velocità di taglio (shear rate): variazione di velocità in funzione della distanza tra due piani, misurata ortogonalmente alla direzione di flusso;
- Sforzo di taglio (shear stress): rapporto tra forza tangenziale e l'area superficiale cui è applicata.

Il rapporto tra sforzo di taglio e velocità di taglio è noto come *coefficiente di viscosità*  $\eta$ : è funzione decrescente della temperatura in quanto l'aumento della temperatura porta all'aumento degli spazi intercellulari, favorendo un movimento più libero delle particelle con conseguente riduzione della viscosità.



Ricapitolando, esaminiamo un fluido delimitato da due superfici piane e parallele di area  $A$ , poste a distanza  $dy$  l'una dall'altra.

Applicando una forza costante,  $F$ , tangente alla superficie superiore, questa si muoverà con una velocità costante,  $v$ , trascinando con sé la superficie ad essa inferiore, che a sua volta trascinerà quella sottostante, e così via. In particolare, ognuna di queste superfici, scorrerà con velocità sempre

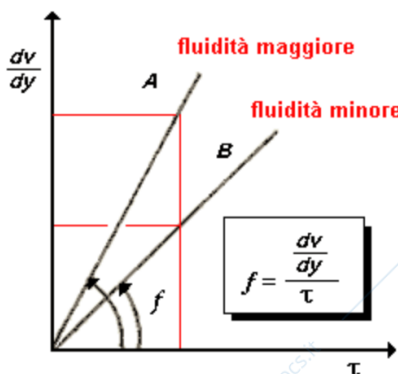
minore rispetto a quella sovrastante, fino ad arrivare all'ultimo strato che rimarrà fermo.

La differenza di velocità tra due superfici è espressa dalla relazione

$$dv = fF \frac{dy}{A}$$

dove la variazione di velocità  $dv$  tra due superfici è:

- direttamente proporzionale alla *fluidità*,  $f$ , del mezzo;
- direttamente proporzionale alla *forza esterna applicata*,  $F$  (responsabile del moto d'insieme del fluido);
- direttamente proporzionale alla *distanza*,  $dy$ , tra due superfici (all'aumentare della distanza, maggiore è la velocità di scorrimento);
- inversamente proporzionale alla *superficie*,  $A$  (all'aumentare della superficie si ha un aumento dell'azione frenante per le interazioni tra le due superfici affacciate).



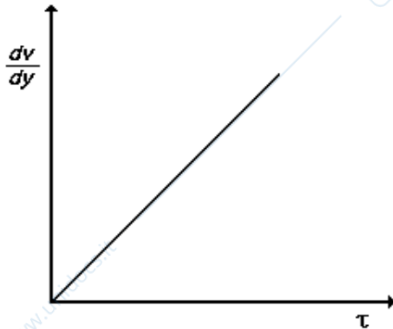
Portando in grafico il rapporto dello *shear rate* in funzione dello *shear stress* ( $\tau = \frac{F}{A}$ ), si ottiene un *reogramma* dove i *fluidi newtoniani* sono rappresentati da rette passanti dall'origine: ad un aumento della pendenza è associata una diminuzione della viscosità del fluido.

Nel grafico in figura si osserva come il fluido A sia meno viscoso del B: a parità di forza esercitata, il primo scorre più velocemente.

Se si considera invece l'inverso del *coefficiente di fluidità*, si ottiene una misura del *coefficiente di viscosità* del mezzo secondo la legge

$$\eta = \frac{1}{f}$$

La viscosità può anche essere espressa come *viscosità cinematica*, se espressa come rapporto della viscosità per la densità del mezzo



$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

dove  $\eta$  è la viscosità del mezzo e  $\rho$  è la sua densità.

L'unità di misura della viscosità è ricavabile dalla relazione

$$\eta = \frac{1}{f} = \frac{Fdy}{Adv} = \frac{[N][m]}{[m^2] \left[\frac{m}{s}\right]} = \frac{[N][s]}{[m^2]} = [Pa][s]$$

Il "*Pascal per secondo*" risulta essere una delle unità di misura più utilizzata per la valutazione della viscosità.

Un'ulteriore unità di misura della viscosità è il *Poise (P)* o il *centiPoise (cP)*: il centiPoise è la forza necessaria a produrre una velocità di  $1 \frac{cm}{s}$  tra due piani paralleli di liquido di area  $1 cm^2$  e separati dalla distanza di  $1 cm$  ( $1 cP = 1 mPa \cdot s$ )

$$P = \text{dine} \cdot \frac{s}{cm^2}$$

In linea generale, un elevato valore di viscosità è associato ad un fluido molto viscoso e poco scorrevole, come la glicerina o l'olio, mentre bassi valori di viscosità sono misurati per fluidi come acqua o etere.

È importante tenere conto che la *viscosità di un fluido varia in funzione della temperatura*, secondo la relazione

$$\eta = Ae^{\frac{E}{RT}}$$

dove:

- $A$ : costante legata al PM e al volume molare del liquido;
- $E$ : energia di attivazione necessaria ad osservare il flusso tra molecole, pari a circa 1/3 del calore latente di evaporazione;
- $RT$ : costante dei gas moltiplicata per la temperatura assoluta.

### Fluidi newtoniani e non-newtoniani

Un fluido newtoniano, se sottoposto all'azione delle forze di taglio, reagisce in modo lineare: la fluidità aumenta proporzionalmente alla forza applicata.

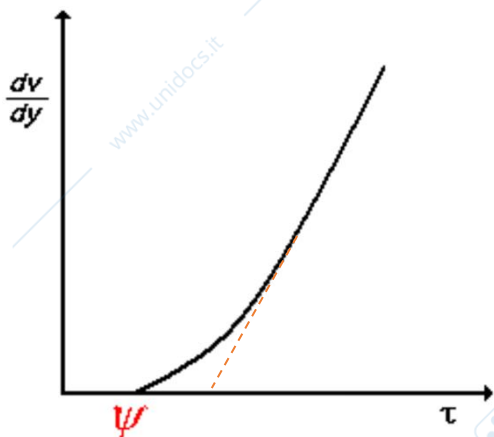
Tra i fluidi newtoniani si ricordano *acqua*, *glicerina*, *cloroformio*, *soluzioni vere* come lo *sciropo semplice* ed i *sistemi colloidali molto diluiti*.

Tra i fluidi non-newtoniani, come evidenziato dai reogrammi non lineari, si ricordano molti dei fluidi che interessano la Tecnologia Farmaceutica come *dispersioni colloidali*, *emulsioni*, *sospensioni*.

In particolare, un fluido non-newtoniano sottoposto a forze di taglio, evidenzia un flusso di scorrimento che può rientrare in una delle seguenti classi:

- *Flusso pseudoplastico*: viscosità diminuisce al crescere del gradiente di velocità. Sono un esempio i sistemi dispersi colloidali;
- *Flusso plastico*: viscosità costante oltre un certo valore soglia di shear stress;
- *Flusso dilatante*: viscosità aumenta all'aumentare del gradiente di velocità.

#### Flusso plastico



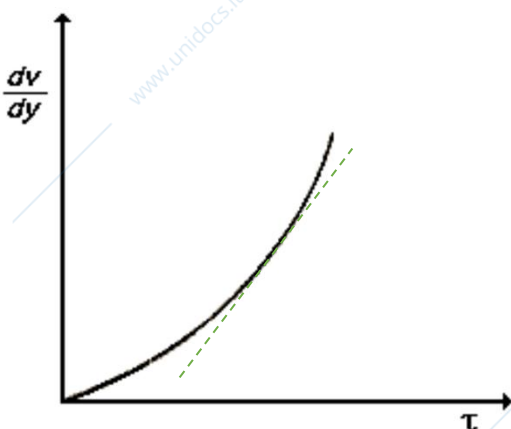
Alcuni fluidi non newtoniani presentano caratteristiche peculiari circa lo scorrimento: essi devono superare un certo valore di forza di taglio (*valore limite di scorrimento*,  $\psi$ ) affinché possano scorrere senza intoppi.

Superato questo valore, il fluido si comporta come un fluido newtoniano ed il suo reogramma presenta un andamento lineare.

Il comportamento descritto è tipico delle sospensioni concentrate in cui le particelle sono flocculate per garantire stabilità al sistema: è il comportamento tipico dei geli, come il *glicerolato d'amido*.

In questo caso, il valore di  $\psi$  fornisce informazioni importanti sull'entità di flocculazione: una conseguenza tipica, considerando le pomate, è che, all'aumentare del suo valore, deve necessariamente aumentare l'orifizio del tubetto.

#### Flusso pseudoplastico



In questo caso lo scorrimento comincia a presentarsi, seppure in maniera limitata, anche per l'azione di piccole forze di taglio.

A differenza dei fluidi newtoniani non è però possibile definire la viscosità come parametro univoco: questo perché il reogramma non è rettilineo ma curvo, con la concavità rivolta verso l'asse dello shear stress.

In questi casi, per valutare  $\eta$  è necessario calcolare la pendenza  $f$  della curva in un dato valore di  $\tau$  e calcolare poi la viscosità con la formula

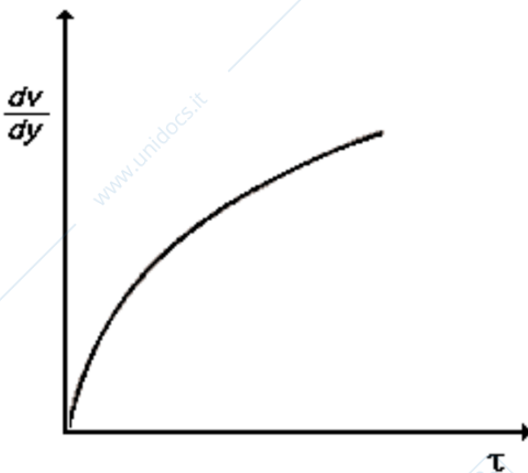
$$\eta = \frac{1}{f}$$

A differenza dei flussi plastici, lo scorrimento avviene anche in presenza di forze modeste e la velocità di flusso aumenta al crescere della forza applicata.

Sempre dal reogramma è possibile osservare come all'aumentare della velocità di taglio si abbia una diminuzione della viscosità del sistema: questo andamento riflette l'azione delle forze di taglio sulle catene a lunga catena (polimeri) che, disposte in un mezzo disperdente in modo caotico, se sollecitate e applicando uno sforzo, si allineano nella direzione della forza riducendo la resistenza interna del sistema.

Questo comportamento è tipico dei polimeri in soluzione e dei sistemi colloidali: dispersioni liquide di gomme arabiche o sintetiche (gomma adragante, gomma arabica, sodio arginato, metilcellulosa).

#### Flusso dilatante



Questo tipo di flusso è caratterizzato da un aumento della viscosità all'aumentare della forza di taglio cui è sottoposto il sistema: diminuendo o azzerando le forze esercitate, i sistemi in oggetto riacquistano la loro fluidità.

Come nel caso dei flussi pseudoplastici, lo scorrimento avviene anche per azione di forze modeste ma la velocità di flusso decresce all'aumentare della forza applicata.

Questo tipo di flusso è tipico delle *sospensioni molto concentrate (oltre il 50%) di particelle solide sufficientemente piccole e non flocculate* (e.g. pasta di Lassar).

Queste particelle si trovano, nello stato di quiete, a rimanere impacchettate in misura tale da ridurre al minimo gli spazi interparticellari e trattenere una minima quantità di liquido all'interno.

Esercitando una forza di modesta entità, il liquido contenuto riesce ad esercitare una lubrificazione che permette, a basse velocità, di ottenere un certo grado di scorrimento.

Se il sistema viene agitato rapidamente, si ha un aumento di volume del sistema per il moto particellare che, conseguentemente, porta ad un aumento della viscosità del sistema: la limitata quantità di veicolo liquido non è in grado di riempire gli spazi vuoti e non può assicurare la lubrificazione necessaria a ridurre l'attrito fra particelle (responsabile dell'aumento della viscosità).

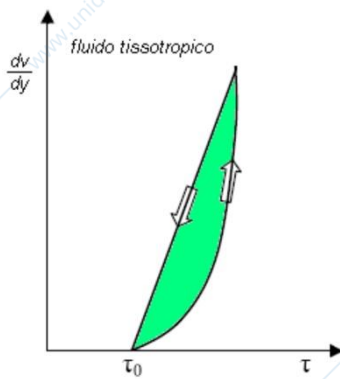
In questi casi non è possibile definire un unico valore della viscosità ed è necessario, in caso di linearizzazione dei dati, elaborare un grafico in scala logaritmica: per poter effettuare le analisi di questi sistemi è necessario sottoporre il fluido a diversi valori di sforzi di taglio.

#### Tissotropia

La tissotropia caratterizza quelle sostanze che, sottoposte a sforzi di taglio, possono aumentare la loro fluidità e, in certi casi, passare dallo stato solido allo stato liquido.

Il materiale, nel riprendere le condizioni iniziali nello stesso periodo di tempo, presenta una consistenza diversa: questo processo è temporaneamente irreversibile.

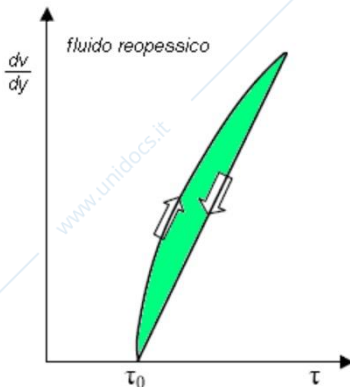
Nel verificare la densità di un fluido viene operata una curva di andata ed una di ritorno: laddove le curve non coincidano, si parla di fluido tissotropico.



I reogrammi presentano una specifica area compresa tra le due curve che viene definita *area di isteresi*, tipica di questo tipo di sistemi.

Per i sistemi di flusso non newtoniani, la presenza di una curva di ritorno spostata a sinistra rispetto identifica un fluido tissotropico, se invece si trova alla sua destra, si tratta di un *fluido reopessico*.

Nel caso dei fluidi tissotropici, la velocità di flusso “al ritorno” è maggiore rispetto “all’andata”, mentre si verifica esattamente il contrario nel caso dei fluidi reopessici.



Nel caso dei sistemi tissotropici si osserva in linea generale la presenza di *particelle asimmetriche* che, attraverso numerosi punti di contatto, formano una rete tridimensionale che si presenta come un gel caratterizzato da un certo grado di rigidità.

Applicando uno sforzo si osserva una riduzione della rigidità per rottura dei ponti di contatto e allineamento delle particelle nella direzione della forza esercitata: il materiale diventa più fluido e si può osservare la transizione da gel a soluzione.

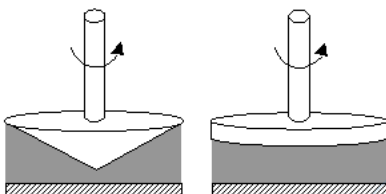
Interrompendo la forza esercitata si osserva la ricostituzione dei legami e della struttura originaria tramite un processo che non deve essere necessariamente immediato.

Un sistema tissotropico non presenta un solo reogramma ma infiniti, dato che il reogramma stesso dipende dalla storia precedente del sistema in esame.

Può essere, in ambito farmaceutico, una proprietà interessante e desiderata laddove ci sia la necessità, ad esempio, di materiali rigidi all’interno di un contenitore ma fluidi all’esterno (la forza esercitata può, ad esempio, originare per estrusione dal contenitore o per frizione del prodotto sulla pelle), oppure per rallentare il processo di sedimentazione di una sospensione pseudoplastica e gestire al meglio la somministrazione di un certo medicinale a un paziente.

### Misura della viscosità

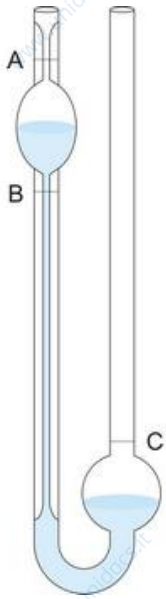
A seconda del tipo di viscosità che si intende misurare cambia il tipo di analisi e il tipo di strumento da utilizzare.



Per liquidi molto viscosi si utilizzano i *reometri*: il fluido è posto tra due piattelli, dei quali uno rimane fisso e l’altro è posto in rotazione.

In questo modo è possibile misurare la *coppia applicata (momento torcente)*.

Per le soluzioni acquose è invece preferito l’utilizzo di uno strumento definito *viscosimetro di Ostwald*: l’apparecchiatura consiste in un sistema di ampolle e capillari in vetro attraverso i quali scorre il fluido in esame.



Si prende il tempo, in secondi, necessario al fluido per scorrere dal punto A al punto B e con questo è possibile ricavare la viscosità attraverso la *legge di Poiseuille*

$$\frac{V}{t} = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 l \eta}$$

Dove  $P$  rappresenta la pressione,  $V$  il volume,  $r$  il raggio del capillare,  $l$  la lunghezza del capillare e  $t$  il tempo di scorrimento.

In realtà la formula è semplificabile tenendo conto che i parametri  $r$  e  $l$  possono essere inglobati in una costante, detta *costante del viscosimetro*, propria di ogni strumento, per cui si ottiene

$$\frac{V}{t} \cong \frac{\Delta P}{\eta}$$

Se  $h$  è il valore medio del dislivello di liquido nei due rami del tubo durante lo svuotamento ed il liquido ha densità  $\rho$ , allora la pressione idrostatica è data da

$$\Delta P = \rho g h$$

Sostituendo il valore di  $\Delta P$ :

$$\frac{V}{t} \cong \frac{\rho g h}{\eta}$$

Se volumi uguali di diversi liquidi, a densità nota ma fluidità ignota, fluiscono attraverso il medesimo capillare e  $h$  è il valore medio del dislivello per un dato viscosimetro, inglobando nell'equazione anche  $g$  e  $h$ , si ottiene:

$$\frac{1}{t} \cong \frac{\rho}{\eta}$$

Ogni viscosimetro presenta una sua costante che, tuttavia, è poco usata nella pratica; si preferisce determinare la viscosità utilizzando un liquido di riferimento (generalmente acqua), per cui:

$$\frac{\rho_{camp} t_{camp}}{\rho_{rif} t_{rif}} = \frac{\eta_{camp}}{\eta_{rif}}$$

Sono molto utilizzati anche strumenti più classici come i *viscosimetri a capillare* e a *sfera cadente* dove, sotto la forza di gravità, è possibile mantenere uno shear stress controllato: in questo caso il fluido in esame (o la sfera al suo interno), inizia a fluire sotto l'effetto della gravità.

Tra gli strumenti più utilizzati è buona norma ricordare gli strumenti in grado di generare uno shear rate costante, di modo da poter verificare e controllare lo sforzo necessario a mantenere la distribuzione di velocità costante all'interno del liquido in esame. In questi casi non si applica più la legge di Poiseuille ma la legge di Stokes.

Uno dei viscosimetri più utilizzati è il *viscosimetro rotazionale*, costituito da un bicchiere e un cilindro, messo in rotazione.



Il fluido che si interpone tra le due facce dello strumento inizia quindi a scorrere, richiedendo allo strumento tanta più energia per la rotazione tanto più il fluido risulta viscoso.

L'apparato, interfacciato con un apposito software, è in grado di ricavare numerose informazioni dalla curva di flusso come la *viscosità*, l'*indice di scorrimento* e la *tissotropia*.

### **Preparazioni liquide**

Con questo termine si identificano le preparazioni in cui i farmaci sono dispersi o disciolti in un veicolo liquido. A seconda del tipo di liquido è possibile distinguere diverse tipologie di preparazioni:

- *Idroliti*: il veicolo è l'acqua;
- *Alcooliti*: il veicolo è l'alcool;
- *Idroalcooliti*: il veicolo è una miscela acqua/alcool;
- *Enoliti*: il veicolo è il vino;
- *Acetoliti*: il veicolo è l'aceto;
- *Oleoliti*: il veicolo è l'olio;
- *Gliceroliti*: il veicolo è la glicerina.

In realtà, le preparazioni liquide sono generalmente suddivise a seconda del sito di somministrazione:

- **Preparazioni liquide ad uso orale**: comprendono emulsioni, sospensioni e soluzioni orali oltre a gocce per uso orale e sciroppi;
- **Preparazioni liquide per applicazione cutanea**: comprendono le preparazioni auricolari (gocce, spray, lavaggi, tamponi), preparazioni oromucosali (soluzioni per gargarismi, collutori, soluzioni gengivali, soluzioni, gocce e spray oromucosali), preparazioni nasali (gocce, spray, lavaggi).

I vantaggi delle soluzioni sono molteplici tra cui una uniforme distribuzione del farmaco nel solvente, una precisione nel dosaggio, l'immediata disponibilità per l'assorbimento, una facile ingestione ed una rapida e agevole somministrazione per altre vie.

Tuttavia, ai numerosi vantaggi sono associati anche diversi svantaggi tra cui il difficile trasporto dei liquidi, il fatto che molti attivi non risultino solubili, una minore stabilità degli ingredienti in soluzione e un breve periodo di validità.

### **Idroliti o soluzioni acquose**

Il solvente è costituito principalmente da acqua depurata o distillata e possono essere utilizzate sia per uso interno che esterno.

Queste soluzioni sono facilmente attaccabili da batteri o muffe, è quindi opportuno aggiungere un apposito conservante.

### **Tinture**

Sono definite "*tinture*" i preparati farmaceutici ottenuti per azione di vari solventi (acqua, alcol, etere, ecc...) su *sostanze secche vegetali* e, più raramente, su *organi animali*.

A seconda del solvente sono definite come *acquose*, *alcoliche* o *eteree* e la FU prevede due possibili metodi per la preparazione

- a. *Preparazione per macerazione*: usata principalmente per materiali resinosi, gommosi o in caso di droghe contenenti attivi assai solubili o termolabili. La droga, opportunamente suddivisa, è messa in contatto con il solvente per il tempo necessario all'estrazione: la soluzione estrattiva può essere separata per decantazione o filtrazione, mentre il liquido che imbibisce la droga viene estratto per spremitura;
- b. *Preparazione per percolazione*: attuabile ogni volta che la droga è facilmente macinabile e l'attivo estratto con facilità.

Un ulteriore metodo non ammesso dalla FU ma previsto dalla USP è la *soluzione* o la *diluizione* (e.g. tintura di iodio).

### Gliceroliti

Sono preparazioni altamente igroscopiche e devono essere conservate in recipienti ben chiusi.

La glicerina è solubile in acqua e quindi è possibile ottenere anche soluzioni idrogliceriche.

### Oleoliti

Sono costituiti da medicinali disciolti in oli e spesso ottenuti per macerazione di droghe vegetali in olio.

Grazie all'assenza di acqua sono ben protetti dall'azione dei microorganismi.

### Sciroppi

Sono le preparazioni liquide ad uso interno più utilizzate: si tratta di soluzioni di farmaci in un veicolo costituito da una soluzione concentrata di saccarosio al 67% p/p.

Gli sciroppi sono suddivisi in *sciroppi semplici* e *sciroppi medicati*, dove lo sciroppo semplice risulta essere la base per la preparazione di sciroppi medicati.

Lo sciroppo semplice è preparato a bagnomaria o su fiamma viva, riscaldando la soluzione di saccarosio e acqua 67:33 fino a incipiente ebollizione (70-80 °C) e lasciando raffreddare: è opportuno tarare il becker utilizzato e ripristinare la medesima quantità di acqua evaporata nell'ebollizione per evitare che la preparazione cristallizzi.

L'elevata concentrazione di saccarosio impedisce di fatto lo sviluppo di batteri presentando una pressione osmotica molto alta.

Oltre agli sciroppi semplici esistono anche quelli *aromatizzati*, costituiti da sciroppo semplice e sostanze aromatizzanti, estratti fluidi o tinture di droghe aromatiche utilizzate per mascherare il sapore sgradevole di alcuni farmaci.

Sia lo sciroppo semplice che quello aromatizzato non costituiscono una forma farmaceutica, ma un veicolo che permette di realizzare lo sciroppo medicato, vera e propria forma farmaceutica contenente uno o più attivi.

Gli sciroppi medicati sono preparabili con due modalità:

a) *Dissoluzione diretta*

- Dissoluzione diretta dei farmaci nello sciroppo semplice o aromatizzato, a patto che siano facilmente solubili;
- Dissoluzione dei farmaci in un piccolo volume di solvente miscibile con lo sciroppo (in genere glicerina e alcol) e successiva incorporazione nel veicolo zuccherino;

b) *Dissoluzione indiretta*: il farmaco è disciolto in acqua e viene aggiunto saccarosio fino a raggiungere una concentrazione superiore al 60% p/p. Questa modalità è utilizzata in caso di farmaci poco solubili in acqua.

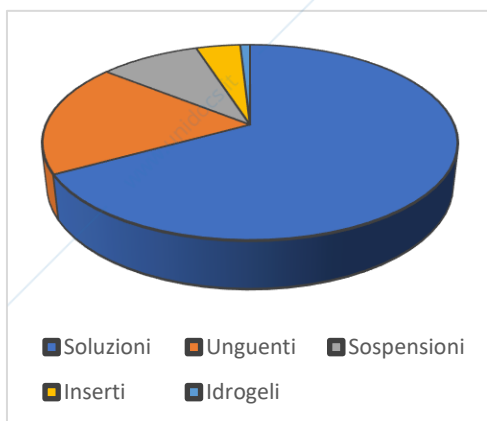
Lo sciroppo può essere preparato anche con zuccheri diversi dal saccarosio come *xilitolo* o *saccarina* in caso di preparazioni destinate a pazienti intolleranti al glucosio: in questi casi è obbligatorio indicare in etichetta la loro presenza. È altresì obbligatorio indicare la presenza di modificatori reologici come gli agenti viscosizzanti, usati per conferire la consistenza tipica dello sciroppo di saccarosio.

I contenitori degli sciroppi dovrebbero essere riempiti fino all'orlo per ridurre la quantità di ossigeno disponibile e ridurre ulteriormente la proliferazione batterica; i recipienti dovrebbero essere ben chiusi e, di norma, in vetro ambrato.

La somministrazione avviene utilizzando come unità di misura il *cucchiaino* (15 g) o il *cucchiaino* (5 g): la modalità di dosaggio è comunque descritta all'interno della FU nella *Tabella VIII* (il dosaggio dipende ovviamente dall'attivo di riferimento).

### **FORMULAZIONI OFTALMICHE**

Oltre alle tradizionali formulazioni oftalmiche, rientrano in questa classe anche tutti i dispositivi medici ad uso oculare.



La FU classifica questi prodotti in:

- **Colliri**: soluzioni (acquose o oleose), sospensioni acquose. Sono confezionati in piccoli flaconi dotati di un beccuccio in grado di erogare una goccia da lasciar cadere nell'occhio: la dimensione della goccia dipende dall'orifizio del beccuccio, dalla tensione superficiale e dal solvente;
- **Pomate**: possono essere di tipo lipofilo o idrofilo (unguenti paraffinici o gel acquosi). Sono prodotti semisolidi confezionati in tubetto.

Il problema principale a livello oculare è la sensibilità dell'organo che tende ad irritarsi facilmente: al *test di Draize* sull'occhio di coniglio sono stati affiancati -e spesso sostituiti- test alternativi che non coinvolgono l'utilizzo di animali.

Mentre le patologie oculari meno gravi coinvolgono principalmente le parti più esterne e la camera anteriore e sono spesso trattabili a livello locale, esistono anche patologie molto più gravi dove il trattamento locale non risulta essere sufficiente per risolvere la problematica in oggetto, rendendo quindi necessario un approccio di tipo sistemico.

L'occhio, tuttavia, risulta essere un organo così isolato da essere difficilmente raggiungibile sia per via topica che per via sistemica: sia l'epitelio retinico che corneale isolano l'occhio.

### Anatomia e fisiologia dell'occhio



Ogni volta che si instilla una goccia di collirio a livello congiuntivale, si assiste ad un rapido fenomeno di allontanamento dal sito di somministrazione: l'andamento è molto simile a quello di un farmaco assunto per via endovenosa.

Il tempo è misurato in *secondi* e il prodotto rimane efficace per un intervallo di *circa 120 s*, ricavando quindi che il tempo necessario, dopo l'instillazione oculare, a raggiungere una concentrazione efficace è di circa 5-10 minuti, risultando quindi la limitazione

più grande nel trattamento delle patologie oculari.

Il farmaco, infatti, tende a rimanere in contatto con il tessuto di interesse molto poco: risulta molto breve il tempo in cui il prodotto possa essere assorbito o esercitare la propria azione farmacologica.

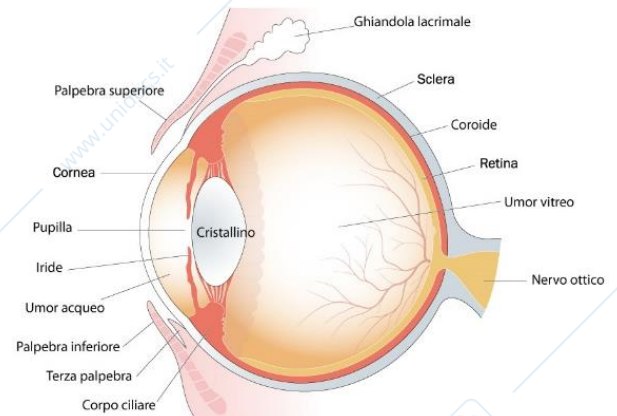
Per questo motivo, la Tecnologia Farmaceutica è alla continua ricerca metodi che garantiscano una maggiore permanenza del farmaco nel punto di somministrazione.

Maggiore è la durata di permanenza e maggiore è la possibilità che il farmaco possa agire a livello centrale ed è quindi fondamentale capire quali siano i principali fattori anatomici e fisiologici che intervengono a livello oculare, responsabili della limitata biodisponibilità di questi farmaci.

La *cornea* è la parte trasparente dell'occhio e si tratta di una membrana avascolarizzata idrofila. Dietro ad essa è presente la *camera anteriore*, uno spazio vuoto riempito di *umor acqueo*, un liquido fisiologico che, se presente in quantità eccessive può condurre a ipertensione oculare e condurre a danni retinici.

In posizione arretrata rispetto alla camera anteriore sono presenti il *cristallino*, tenuto in posizione dall'*iride*, caratterizzata dall'essere colorata.

Tutta la *camera posteriore* è riempita da *umor vitreo*, sostanza gelatinosa, trasparente, viscoelastica e difficile da caratterizzare; la *congiuntiva* è invece la mucosa che riveste la superficie interna delle palpebre.





L'*apparato lacrimale* costituisce il complesso di ghiandole e vie lacrimali che insistono sull'occhio.

Le ghiandole secernono ininterrottamente il liquido lacrimale per permettere lo scorrimento delle palpebre sul globo oculare e rimuovere le particelle che si depositano sulla superficie.

In caso di somministrazione di una sostanza che riesce, attraverso i canali lacrimali, a raggiungere il naso, qui verrà assorbita dai capillari del distretto: il principio attivo così assorbito potrà esercitare un'azione centrale e originare importanti effetti collaterali.

Tra i fattori da tenere in conto nella formulazione di un farmaco oftalmico si ricordano:

- Drenaggio lacrimale;
- Turnover lacrimale: le lacrime sono prodotte in continuazione;
- Riflesso di accomodamento: chiusura delle palpebre;
- Lacrimazione riflessa;
- Assorbimento non-produttivo: assorbimento trans-cornale;
- Binding con le proteine.

Risulta quindi chiaro come i prodotti somministrati a livello pre-corneale vengano assorbiti poi a livello trans-cornale con cinetiche dell'ordine di:

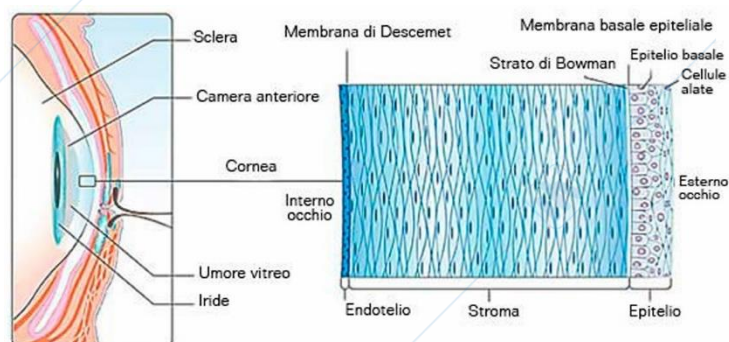
- $k_{eliminazione}$  compresa tra  $0,2-0,5 \text{ min}^{-1}$ ;
- $k_{assorbimento}$  compresa tra  $0,001-0,05 \text{ min}^{-1}$ .

### Struttura della cornea

La cornea è costituita da diversi strati cellulari, ognuno dei quali caratterizzati da specifiche funzioni.

Dall'esterno verso l'interno si ricordano infatti:

- **Epitelio corneale**: strato multicellulare lipofilo con funzione di barriera;
- **Lamina (o membrana) basale**: cellule indifferenziate con funzione riparatrice;
- **Stroma**: matrice extracellulare idrofila;
- **Membrana di Descemet**: strato di addensamento dello stroma;
- **Endotelio**: membrana monocellulare, sede delle pompe ioniche.



La cornea è principalmente rappresentata dallo stroma (struttura acquosa e trasparente che costituisce la matrice extracellulare idrofila), poggiato internamente sull'endotelio (le sue cellule non sono in grado di riprodursi in caso di danni o rotture) ed esternamente è contenuta dall'epitelio.

L'epitelio è una barriera lipofila che, come ogni epitelio, cresce e si modifica: le cellule epiteliali morte sono allontanate con le lacrime.

La produzione dell'epitelio è molto rapida, al punto che se un corpo estraneo non viene eliminato rapidamente dall'occhio, esso viene inglobato nell'epitelio.

Le soluzioni e le sospensioni oftalmiche contengono il *principio attivo*, il *solvente* (acqua o lanolina e paraffina), *sostanze tamponanti*, *sostanze tonizzanti*, *conservanti*.

Possono essere aggiunti anche *agenti sospendenti*, *promotori di permeazione* o *agenti solubilizzanti*.

COMPOSTO	SOLUZIONI	SOSPENSIONI	UNGUENTI
Farmaco	Generalmente incluso	Generalmente incluso	Generalmente incluso
Acqua	Generalmente incluso	Generalmente incluso	N.D.
Tamponanti	Generalmente incluso	Generalmente incluso	N.D.
Conservanti	Generalmente incluso	Generalmente incluso	Facoltativo
Tonicizzanti	Generalmente incluso	Generalmente incluso	N.D.
Viscosizzanti	Facoltativo	Facoltativo	N.D.
Agenti bioadesivi	N.D.	Facoltativo	N.D.
Agenti sospendenti	N.D.	Generalmente incluso	N.D.
Promotori permeazione	Facoltativo	Facoltativo	N.D.
Solubilizzanti	Facoltativo	N.D.	N.D.
Paraffina/Lanolina	N.D.	N.D.	Generalmente incluso

### **Definizioni e saggi della Farmacopea Ufficiale Italiana**

Le *preparazioni oftalmiche* sono preparazioni liquide, semisolide o solide da applicare sul bulbo oculare e/o sulla congiuntiva e da introdurre nel sacco congiuntivale. Sono suddivisi in:

- **Colliri**: soluzioni o sospensioni sterili, acquose o oleose, contenenti uno o più attivi e destinate ad essere instillate nell'occhio. Possono contenere *eccipienti* utili, ad esempio, a regolare la *tonicità* o la *viscosità* della preparazione (aumentano la permanenza del farmaco nel punto di somministrazione migliorando l'efficacia terapeutica), ad aggiustare o stabilizzare il *pH*, ad aumentare la *solubilità del principio attivo*, *stabilizzare* la preparazione, ecc... Quanto ai *viscosizzanti*, è meglio utilizzare un liquido pseudoplastico e non dilatante: l'ammiccamento costituisce uno sforzo di taglio notevole ed è preferibile avere un liquido con una viscosità che tende a decrescere con l'aumento dello sforzo;
- **Pomate oftalmiche**: preparazioni semisolide, *sterili*, destinate all'applicazione sull'occhio (sacco congiuntivale, bordo palpebrale, segmento anteriore) e costituite da uno o più medicinali disciolti o dispersi in appropriato eccipiente;
- **Polveri per colliri e bagni oculari**;
- **Bagni oculari**: dispensati in flaconi;
- **Inseriti oftalmici**: poco rappresentati.

La F.U. prevede una serie di saggi per le preparazioni oftalmiche:

- **Saggio per l'uniformità di contenuto**: se non altrimenti prescritto o giustificato e autorizzato, le preparazioni oftalmiche con contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o al 2% della massa totale soddisfano al *Saggio B per l'uniformità di contenuto di*

*preparazioni a dose unica*. Se la preparazione contiene più di un principio attivo, la specifica si applica solo agli attivi che corrispondono alle caratteristiche specifiche;

- **Saggio per l'uniformità di massa:** le preparazioni oftalmiche a dose singola soddisfano al saggio per l'uniformità di massa di preparazioni a dose singola. Se per tutti i principi attivi è stato prescritto il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio non è richiesto;
- **Sterilità:** le preparazioni oftalmiche soddisfano al saggio per la sterilità, così come per gli applicatori forniti separatamente. L'applicatore è prelevato dal suo imballaggio il più asepticamente possibile e lo si trasferisce in un tubo contenente il terreno di coltura, facendo in modo che risulti completamente immerso. Viene posto in incubazione e si interpretano i risultati come descritto al saggio di sterilità;
- **Massa o volume rilasciabile:** le preparazioni oftalmiche liquide e semisolidi fornite in contenitori a dose singola soddisfano questo saggio (*n.b.: saggio eliminato con risoluzione AP-CSP (07) 2 adottata in data 21 febbraio 2007 dal Consiglio d'Europa ed applicato dal 1° gennaio 2008*);
- **Dimensione delle particelle:** se non altrimenti giustificato e autorizzato, i colliri costituiti da una sospensione soddisfano al saggio del conteggio. Un'aliquota della sospensione è posta in cella di conteggio e viene esaminata al microscopio un'area corrispondente a 10 µg di fase solida: non più di venti particelle devono presentare una dimensione superiore a 25 µm e non più di due possono essere grandi al massimo 50 µm.

### **Preparazioni monodose e multidose**

Le preparazioni oftalmiche sono presenti in commercio sia all'interno di contenitori mono- che multidose: nel primo caso verranno commercializzate all'interno di un flaconcino dotato di contagocce, nel secondo invece in piccole fiale di plastica.

La sostanziale differenza tra una preparazione oftalmica in confezione multidose e una monodose sussiste nella scelta degli eccipienti: mentre nella confezione multidose è necessario obbligatoriamente aggiungere un conservante, le confezioni monodose possono anche non contenerlo.

Il conservante è necessario per garantire il mantenimento di un adeguato livello di sterilità del prodotto dopo l'apertura, mentre la quantità aggiunta è la minima necessaria a garantirne la preservazione dopo l'apertura per 15-20 giorni: al termine di questo periodo si osserva un arricchimento di microrganismi man mano che aumenta il periodo di apertura.

L'antibatterico, utilizzato come conservante della preparazione, non deve essere presente in quantità eccessive perché potrebbero manifestarsi effetti collaterali non voluti.

Uno dei conservanti più utilizzati è il *benzalconio* che mostra una buona capacità di conservante alla quale, tuttavia, risulta associata anche una discreta tendenza a destabilizzare l'epitelio: per questo motivo non viene aggiunto in grandi quantità per evitare irritazioni, arrossamento e bruciore.

## Effetto del pH

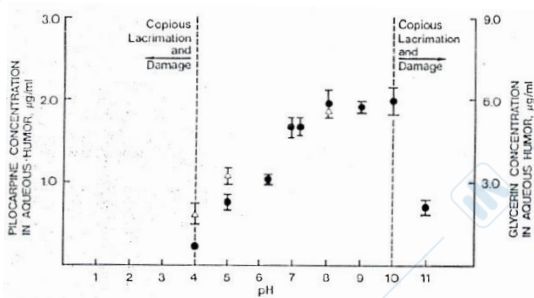
Il pH del prodotto può influire in maniera significativa sia sul prodotto che sui tessuti e la lacrimazione, infatti:

- **Effetto sulla lacrimazione:** azione di pH a livelli non fisiologici;
- **Effetto sulla ionizzazione:** il farmaco subisce gli effetti della ripartizione secondo pH.

Per perseguire l'effetto terapeutico e danneggiare il meno possibile il tessuto corneale ed oculare, il pH della soluzione dovrebbe essere quanto più possibile prossimo a quello fisiologico, cioè 7,4.

Non sempre questo è possibile perché spesso, a pH fisiologico si assiste ad una ridotta efficacia o stabilità del principio attivo ed è quindi necessario perseguire una delle due strategie: *isoidria* o *euidria*.

- **Isoidria:** il pH della soluzione deve essere quanto più possibile prossimo a quello fisiologico;
- **Euidria:** il pH della soluzione deve garantire sia la migliore stabilità ed efficacia della preparazione sia essere il meno lesivo possibile del distretto oculare.



Key: ●,  $10^{-2}$  M pilocarpine solutions; and △, 0.14 M glycerin solutions. All samples were obtained at 20 min postinstillation and represent a minimum of six eyes.

Valori estremi di pH causano infatti lacrimazione intensa ed irritazione mentre i minimi valori di irritazione sono stati riscontrati tra pH 8 e pH 10.

Le osservazioni condotte sui vari prodotti hanno mostrato che colliri a pH inferiore a quello fisiologico, non mostrano necessariamente bruciore o irritazione: sarà proprio la lacrimazione riflessa a diluire e neutralizzare l'acidità.

Il tempo necessario alla neutralizzazione e al ripristino delle condizioni fisiologiche di pH oscilla tra i 2-20' a seconda del pH, del volume e della capacità tamponante della soluzione instillata.

Per controllare il pH della soluzione è possibile aggiungere una sostanza tamponante, sebbene non sia sempre possibile: questo non è sempre possibile e si ottiene una copiosa lacrimazione che porta alla rapida eliminazione del farmaco e una riduzione dell'efficacia del prodotto.

La produzione di un farmaco a pH non fisiologico non comporta esclusivamente dei problemi ma può anche apportare dei benefici, tra cui un aumento della permeazione e della penetrazione del farmaco.

Occorre valutare opportunamente anche la possibilità di prediligere la forma dissociata a quella indissociata dello stesso farmaco.

Mentre la forma dissociata è preferita nella permeazione attraverso la cornea, quella indissociata è preferita nei confronti dell'interazione con l'epitelio esterno lipofilo della stessa: è opportuno quindi valutare accuratamente e cercare di bilanciare quanto più possibile le due forme per favorire l'assorbimento della sostanza.

Il pH deve quindi tenere in considerazione la possibilità di passare epitelio e stroma, non danneggiare il tessuto, la stabilità del principio attivo e la sua ionizzazione oltre, ovviamente, della lacrimazione: in linea generale è preferito un pH più acido che alcalino.

### **Isotonia**

Uno dei componenti presenti con più frequenza è il NaCl, in grado di portare la tonicità a valori fisiologici: la tonicità è legata a stretto giro alla pressione osmotica esercitata dai sali presenti in soluzione acquosa.

Una soluzione è definita *isotonica* se presenta la stessa pressione osmotica di una soluzione di NaCl 0,9%: questa soluzione è in grado di abbassare il punto di congelamento di  $\Delta T=0,52\text{ }^\circ\text{C}$ .

Al fenomeno dell'isotonia contribuiscono attivamente sia gli attivi che gli eccipienti ed è possibile utilizzare altre sostanze oltre a NaCl come *mannitolo*, *glucosio*, *polioli*: l'isotonia è importante perché altrimenti, il paziente manifesterebbe sensazioni di fastidio, dolore e irritazione al momento dell'instillazione.

La *tonicità* è definita come *concentrazione osmolare (osmolarità)* ed espressa in *mOsm/L* secondo l'equazione:

$$\frac{g/L}{PM} \sigma \cdot 1000 = mOsm/L$$

secondo questa definizione, una soluzione 0,9% NaCl ha una concentrazione osmolare pari a 308 mOsm/L: recenti studi hanno dimostrato come l'occhio possa tollerare senza danni apparenti le soluzioni con tonicità equivalente a soluzioni di NaCl a concentrazione 0,5-1,8%.

L'isotonia di una soluzione è misurabile in laboratorio tramite il *termometro di Beckmann* oppure tramite la consultazione di apposite tabelle nelle quali è indicato il valore di  $\Delta T$ .

A titolo esemplificativo è riportato l'esempio:

*“sapendo che l'abbassamento crioscopico di una soluzione di NaCl è  $0,52^\circ\text{C}$  e quello di una soluzione di omatropina cloridrato 1% è  $0,19^\circ\text{C}$ , calcolare la quantità di NaCl da aggiungere a 40 mL di soluzione contenente 0,25 g di omatropina cloridrato per renderla isotonica.*

Si calcola la %<sub>m/V</sub> della soluzione di omatropina cloridrato

$$0,25:40 = x:100 \Rightarrow x = 0,625\% m/V$$

Determinare la  $\Delta T$  della soluzione

$$1:0,19 = 0,625:x \Rightarrow x = 0,12$$

Se intendo ottenere  $\Delta T=0,52^\circ\text{C}$  come risultato finale allora devo valutare quanto NaCl è necessario per determinare la differenza  $0,52 - 0,12 = 0,40$

$$0,9:0,52 = x:0,40 \Rightarrow x = 0,69\% m/V \rightarrow 0,69g:100mL$$

La quantità è riferita a 100 mL, rendendo necessaria una opportuna proporzione a 40 mL, ottenendo

$$0,69:100 = x:40 \Rightarrow x = 0,28g \text{ di NaCl}$$

**Aumento della biodisponibilità per diminuzione della velocità di eliminazione precorneale**

Per favorire questo effetto, si aggiungono alle soluzioni piccole quantità di polimeri mucoadesivi che, aumentando la viscosità delle preparazioni, ne aumentano il tempo di ritenzione perioculare favorendo l'assorbimento del farmaco.

Per quanto riguarda l'approccio verso le forme solide, si cerca di aumentare il tempo di residenza nel sacco congiuntivale.

Quanto alla viscosità, è stato osservato che si ha una riduzione della velocità di drenaggio oculare all'aumento della viscosità, toccando un minimo per valori di viscosità pari a 15 cP: soluzioni più viscosi non incidono più sulla velocità ma, in compenso, riducono il visus del paziente.

In aggiunta, soluzioni molto viscosi possono indurre sia stimolazione della lacrimazione che ammiccamento riflesso, che conduce ad una più rapida eliminazione della formulazione da parte dell'occhio oltre a provocare una possibile ostruzione dei canalicoli e dei punti lacrimali.

**Polimeri per applicazioni oculari**

Sono utilizzati diversi prodotti, dispersioni colloidali con proprietà viscosi (generalmente pseudoplastiche) anche a basse concentrazioni e con proprietà mucoadesive.

Si ricordano ad esempio:

- *Acidi poliacrilici* (Carbopol, Polycarbophil);
- *Glucosamminoglicani* (Acido ialuronico);
- *Derivati della cellulosa* (MC, CMC, HPMC, HEC, HPC);
- *Alcool polivinilico*;
- *Polivinilpirrolidone*.

**Polimeri sintetici**

I polimeri sintetici sono essenzialmente costituiti da derivati vinilici che possono essere funzionalizzati in modo da conferire al polimero le proprietà di solubilità e mucoadesione richieste.

A titolo di esempio:

- *Alcool polivinilico* 0,1-1,5%;
- *Polivinilpirrolidone* 0,2%;
- *Acidi poliacrilici* 0,1-2,5%.

**Mucopolisaccaridi**

Sono polisaccaridi biologici dotati di ottime proprietà reologiche (pseudoplastiche con componente elastica) ed una buona mucoadesione.

In questo caso si ricordano:

- *Ialuronato di sodio* 0,015-0,4%;
- *Derivati della cellulosa*
  - *Metilcellulosa* 0,15-0,4%;
  - *Idrossietilcellulosa* 0,55%;

- *Idrossipropilmetilcellulosa (ipromellosa) 0,3-0,5%;*
- *Carbossimetilcellulosa 0,5-1,0%.*

L'acido ialuronico è interessante come sostanza mucoadesiva poiché è un costituente dell'occhio e delle lacrime, risultando maggiormente tollerabile.

Alcune di queste sostanze sono utilizzate per la produzione di geli che, tuttavia, risultano poco utilizzati. La spiegazione del fenomeno risiede nel fatto che il gel, una volta applicato ed asciugato, lascia un residuo fastidioso sulle palpebre che deve poi essere rimosso.

### **Inserti**

Gli inserti sono medicazioni solide, da inserire nel sacco congiuntivale superiore o inferiore, destinate a rilasciare lentamente il farmaco in esse contenuto.

Mostrano una lunga serie di vantaggi a favore del loro utilizzo:

- *Maggiore tempo di permanenza oculare;*
- *Dosaggio esatto;*
- *Minore assorbimento sistemico;*
- *Maggiore compliance del paziente;*
- *Maggiore stabilità del farmaco;*
- *Possibilità di regolare il rilascio del farmaco a velocità controllata e costante (costituiscono infatti una forma a rilascio controllato);*
- *Possibilità di direzionamento del farmaco verso strutture oculari.*

Una prima classificazione generale divide gli inserti, in base alle caratteristiche fisiche, in *solubili* ed *insolubili*: i primi si scioglieranno con il tempo, i secondi devono essere rimossi al termine del trattamento.

Gli inserti insolubili sono a loro volta suddivisi in:

- *Inserti con riserva di farmaco e membrana limitante il rilascio;*
- *Inserti monolitici.*

### **Ocusert e Ocufit SR**

Tra gli inserti monolitici insolubili si ricorda *Ocufit SR*, brevettato nel 1992 da *Escalon Ophthalmics Inc. (Skillman, NJ, USA)* e consistente in un cilindretto di elastomero silconico da essere accolto e trattenuto nel fornice congiuntivale umano: non supera quindi i 25-30 mm in lunghezza e 1,9 mm di diametro.



Oltre al sistema *Ocufit SR* è disponibile anche il sistema *Ocusert*, caratterizzato da diverse strutture presenti nella medesima formulazione.

Questo sistema è costituito da una membrana in EVA, capace di controllare il rilascio (M), un anello marginale bianco per il posizionamento all'interno dell'occhio (A) e una riserva di farmaco (R): questo sistema a base di pilocarpina in gel di alginato, è in grado di erogare 40 µg/ora di farmaco per 7 giorni.

La velocità di rilascio del sistema Ocuserit è descritta dalla *legge di Fick*, opportunamente variata:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{ADKCs}{d}$$

Dove  $A$  è l'area superficiale della membrana,  $D$  è il coefficiente di diffusione,  $C_s$  è la solubilità del farmaco e  $d$ , invece, lo spessore della membrana.

Poiché queste costanti rimangono tali nel tempo, allora anche Ocuserit è una forma farmaceutica a rilascio controllato, in grado di erogare in 7 giorni alternativamente 3,4 o 5,7 mg di pilocarpina a seconda se si considera il modello *Pilo-20* o quello *Pilo-40*.

### Sistemi gelificanti "in-situ"

Sono sistemi leggermente viscosi che, grazie ad opportune sollecitazioni dopo l'instillazione, aumenta sensibilmente la sua viscosità: le sollecitazioni cui fare riferimento sono ad esempio la temperatura, il pH o copresenza di altri ioni.

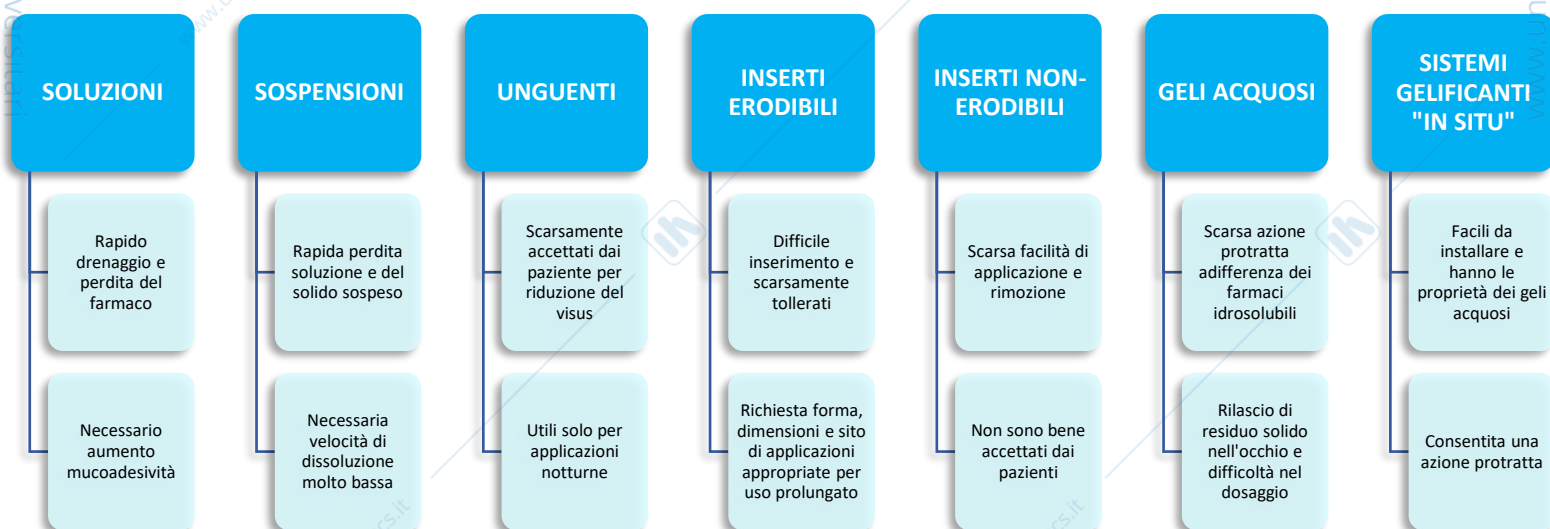
Ad esempio, *Gelrite* è un polisaccaride le cui soluzioni diluite (0,6%) sono in grado di gelificare in presenza di cationi mono- o bivalenti presenti nel fluido lacrimale. *Gelrite* deriva da modifiche operate sulla gomma gellano ed è attualmente utilizzato in una preparazione a base di timololo, *Timoptol XE*.

### Lacrisert

Si tratta di un tablet ad uso oculare per il trattamento dell'occhio secco.

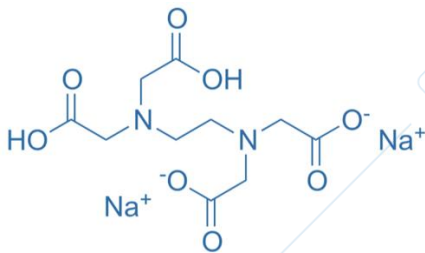
È posizionato nel sacco congiuntivale e non risulta fastidioso, tuttavia, a causa del continuo movimento dell'occhio, essa tenderà a distaccarsi ed essere espulsa.

Sono stati recentemente elaborate delle *minitablets* per il trattamento delle cheratiti microbiche che colpiscono l'epitelio: ad esempio, la cheratite erpetica risulta essere una patologia molto grave che non può essere trattata altrettanto efficacemente senza l'utilizzo di queste formulazioni.



### **Principali conservanti utilizzati nelle preparazioni oftalmiche**

I conservanti utilizzati nelle preparazioni oculari sono pochi, presentando in aggiunta anche problemi di compatibilità tissutale e stabilità.



L'uso di miscele di conservanti e l'aggiunta di agenti sequestranti come *EDTA* possono migliorare l'efficacia generale.

In particolare, *EDTA* mostra un effetto complessante nei confronti del calcio e alcuni metalli pesanti, responsabili di catalizzare alcune reazioni ossidative: questo comporta una stabilizzazione del preparato impedendo la degradazione del principio attivo.

Sinergizza inoltre l'effetto battericida del *benzalconio cloruro* e l'azione di *antiossidanti* come il *solfito sodico*, utilizzati per stabilizzare i farmaci nei confronti dei processi ossidativi.

CONSERVANTE	CONCENTRAZIONE g %	pH OTTIMALE
<b>Clorobutanolo</b>	0.5	4-5
<b>Cloruro di benzalconio</b>	0.01-0.02	5-8
<b>Clorexidina acetato</b>	0.01	5-8
<b>Clorexidina gluconato</b>	0.01	5-8
<b>Alcool feniletilico</b>	0.50	2-6
<b>Fenilmercurio nitrato</b>	0.002	6-8
<b>Fenilmercurio acetato</b>	0.002	6-8
<b>Mertiolato sodico (Thimerosal)</b>	0.002-0.01	4-7
<b>Metile p-idrossibenzoato + propile p-idrossibenzoato</b>	0.075%+0.025%	5-7

### **SISTEMI DISPERSI**

I *sistemi dispersi* sono definiti come miscuglio di due o più sostanze la cui composizione varia localmente ed è possibile distinguere le varie fasi.

I sistemi dispersi sono classificabili in tre grandi classi:

- **Dispersioni molecolari**: si tratta delle soluzioni. Sono costituite da particelle di diametro inferiore a 1 nm che diffondono molto rapidamente;
- **Dispersioni colloidali**: sono costituite da particelle con dimensioni comprese tra 0,5 nm e 1,0 nm. Le particelle che costituiscono la dispersione sono *visibili al microscopio*, attraversano filtri di carta ma *non dializzano* e *diffondono lentamente*. Un esempio di questa tipologia di dispersione è rappresentato dalle *dispersioni polimeriche*;
- **Dispersioni grossolane**: contengono particelle di dimensione superiore a 0,5 mm che sono visibili al microscopio ottico. Non passano dai filtri di carta né diffondono: si tratta di *emulsioni* (tecnicamente non si hanno particelle ma goccioline di liquido) e *sospensioni*.

## **Sistemi colloidali**

I colloidali costituiscono un'ampia classe di prodotti ad uso farmaceutico e sono suddivisi a seconda della loro affinità per il mezzo solvente.

- **Colloidi liofili (idrofili)**: la grande affinità che i colloidali mostrano per il solvente determina la spontanea formazione della dispersione per semplice *trattamento con il liquido disperdente*. Si assiste al fenomeno della *solvatazione* dove le particelle sono circondate da molecole del solvente e sono quindi facilmente disperdibili in esso;
- **Colloidi liofobi (idrofobi)**: costituiti da materiali che hanno scarsa affinità per il mezzo disperdente e sono i meno rappresentati. In questo caso la particella non è circondata da molecole di solvente ma da uno strato elettrico generato dall'adsorbimento di ioni sulla superficie particellare.

Esistono due metodi per la preparazione di un sistema colloidale, i *metodi di dispersione* e i *metodi di condensazione*.

I *metodi di dispersione* implicano la rottura di particelle più grandi fino ad arrivare alle dimensioni colloidali.

La rottura del materiale grossolano avviene per azione di *molini colloidali* o di *molini ad ultrasuoni*: il molino colloidale riesce ad operare anche ad umido, risultando particolarmente efficiente.

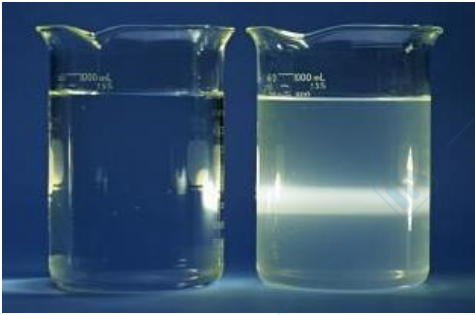
I *metodi di condensazione* provocano invece la formazione di particelle colloidali a partire da dimensioni molecolari; coinvolgono la produzione di soluzioni sovrasature di materiale che, in opportune condizioni, condensano ad originare materiale di dimensioni colloidali e non precipitati.

La purificazione di un sistema colloidale è peculiare poiché le particelle colloidali non sono trattenute dalla comune carta da filtro ma sono troppo grandi per attraversare i pori delle membrane da dialisi. Infatti, quando al processo di dialisi viene applicata una certa pressione, il solvente e le piccole molecole sono forzate a passare attraverso le membrane mentre le molecole più grandi sono trattenute (*ultrafiltrazione*).

Dal punto di vista farmaceutico, i colloidali sono utilizzati per diverse motivazioni, ad esempio:

- *Migliore attività terapeutica;*
- *Diminuzione degli effetti collaterali;*
- *Diagnostica (e.g. mezzi di contrasto);*
- *Uso come addensanti, viscosizzanti, stabilizzanti (e.g. gomma arabica nella sospensione di bismuto carbonato basico);*
- *Sostituti del plasma;*
- *Rivestimenti gastroresistenti;*
- *Sistemi a rilascio controllato (e.g. cerotti transdermici che rilascino il farmaco nella pelle lentamente e con velocità costante);*
- *Colloidi di associazione.*

### Proprietà ottiche



Dal punto di vista ottico, i colloidi sono in grado di generare il tipico *effetto Faraday-Tyndall* che si produce laddove il raggio luminoso attraversa una soluzione colloidale: la collisione con le particelle sospese porta alla diffusione della luce.

Ciò che è visibile a occhio nudo è il tipico cono luminoso che attraversa la dispersione.

Il fenomeno del *light scattering* è particolarmente utile per definire la forma, la dimensione e il peso molecolare delle particelle colloidali.

A questo scopo è possibile condurre un'*analisi turbidimetrica* che rappresenta la diminuzione dell'intensità della luce trasmessa quando la luce incidente attraversa 1 cm di liquido contenente il campione particellare.

La formula di riferimento è:

$$T = \frac{I_s}{I}$$

Dove  $I_s$  indica l'intensità della luce scatterata in tutte le direzioni e rilevata dal detector e  $I$  rappresenta invece la luce incidente.

### Proprietà cinetiche

Queste proprietà determinano il moto delle particelle colloidali nel mezzo disperdente, offrendo resistenza ad uno sforzo applicato (*viscosità*). Si manifestano tramite *moto browniano*, *diffusione* e *osmosi*, mentre la *gravità* conduce alla *sedimentazione*.

La fase dispersa si muove (moto browniano) perché subisce gli urti da parte delle molecole della fase disperdente, dotate di energia cinetica: questo moto è influenzato dalla *temperatura*, dalle *dimensioni particellari* e dalla *viscosità del mezzo disperdente*.

L'aumento della temperatura, oltre ad agire sulla viscosità del mezzo, ne facilita il movimento, secondo la relazione

$$\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx}$$

per  $D = \frac{KT}{f}$

dove

- $K$ : costante di entropia di Boltzmann (=R/N con R costante dei gas e N numero di Avogadro);
- $T$ : temperatura assoluta;
- $f=6\pi\eta\alpha$ ;
- $\eta$ : viscosità;
- $\alpha$ : raggio molecolare, ipotizzando si tratti di sfere.

A meno che non si considerino tempi molto lunghi, la sedimentazione è poco percepibile per un colloide, dato che i moti browniani si oppongono alla forza di gravità e  $d$  è molto piccolo.

Per sfruttare la capacità di sedimentazione di un colloide è necessario operare per *ultracentrifugazione*, cioè separare le fasi per aumento del valore di  $g$  tramite ultracentrifuga:

$$v = \frac{d^2 \omega^2 x (\rho - \rho_0)}{18\eta_0}$$

dove

- $\omega$ : velocità angolare
- $x$ : distanza del campione dal centro di separazione.

### Proprietà strutturali

Una particella colloidale posizionata all'interno di un ambiente favorevole tende ad espandere quanto più possibile la sua area superficiale mentre, al contrario, la stessa particella posta in ambiente ostile tenderà a richiudersi su sé stessa.

Poiché i sistemi colloidali possiedono una elevata area superficiale, ne consegue che posseggano anche una elevata energia interna, rendendoli, di fatto, dei sistemi instabili.

$$W = \gamma \Delta S$$

L'elevato valore di  $W$  conduce ad un aumento della tendenza all'aggregazione particellare per ridurre la superficie esposta, in compenso, valori bassi di  $W$  sono indici di un'augmentata stabilità del sistema: risulta spesso difficile ridurre il valore di  $W$  se non favorendo l'aggregazione particellare che, tuttavia, non permette di realizzare un sistema colloidale.

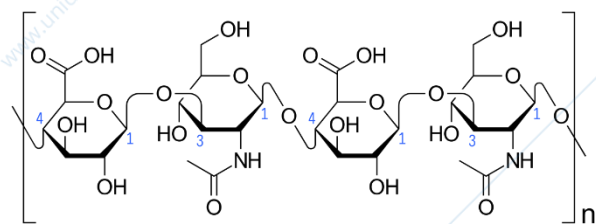
La stabilizzazione di un sistema colloidale può essere condotta grazie alla presenza di una *carica elettrica*: essa genera una sorta di barriera energetica, la cui energia repulsiva aumenta al diminuire della distanza tra le particelle.

### Colloidi liofili (o idrofili)

Sono costituiti da materiali di varia composizione come

- *Silicato idrato di magnesio (saponite);*
- *Silicato idrato di alluminio (bentonite);*
- *Silicato di magnesio e alluminio (Veegum);*
- *Macromolecole organiche di varia origine*
  - *Prodotti naturali:* gomme vegetali, gelatina, amido;
  - *Prodotti sintetici:* polivinilpirrolidone;
  - *Prodotti semisintetici:* metilcellulosa, carbossimetilcellulosa, alcool polivinilico, polimeri carbossivinilici.

I colloidi idrofili hanno gruppi di carattere idrofilo ( $-OH$ ,  $-COOH$ ,  $-NH_2$ ) capaci di formare legami a idrogeno con l'acqua.



L'acido ialuronico è un polimero idrofilo molto costoso che ha la capacità massima di trattenere acqua.

Le dispersioni colloidali idrofile (mucillagini) possono trasformarsi in geli (gelatina) quando le molecole della fase dispersa formano un reticolo in grado di inglobare le molecole di acqua.

Se, in caso di evaporazione dell'acqua, si ottiene la produzione di un *sol* capace di ritornare gel per aggiunta di acqua, allora si ha a che fare con un *colloide reversibile*: la trasformazione è dipendente dalla temperatura.

### Colloidi liofobi (o idrofobi)

In questo caso, le particelle dei colloidi liofobi non si legano con il mezzo disperdente.

I colloidi inorganici (contenenti metalli, ossidi e solfuri) non sono in grado di generare dispersioni a viscosità elevata.

L'aggiunta di elettroliti provoca precipitazione del colloide per attrazione elettrostatica, mentre la stabilità di una dispersione colloidale idrofoba può essere aumentata per aggiunta di un colloide idrofilo.

La capacità di un colloide idrofilo di proteggere e stabilizzare un colloide idrofobo è quantificata attraverso il *numero d'oro*: questo valore indica i mg di colloide idrofobo necessari a proteggere 10 mL di una dispersione di colloide di oro metallico dal viraggio al color violetto dal rosso, per l'aggiunta di 1,0 mL di una soluzione al 10% di NaCl.

Un esempio di colloide idrofobo è l'*argento proteinato*, in grado di destabilizzare molto facilmente.

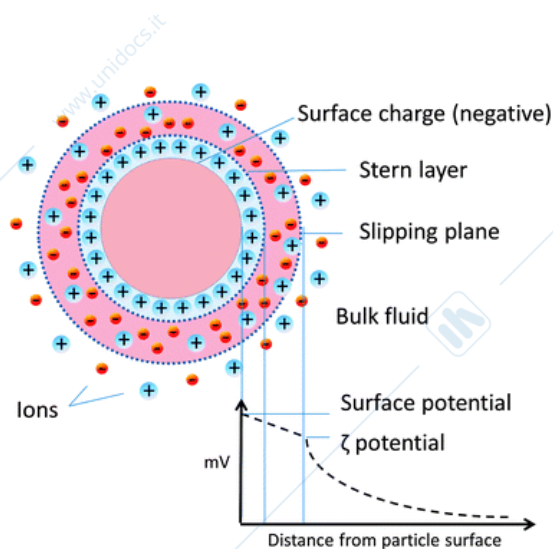
### Proprietà elettriche

Rappresentano un ulteriore e importante aspetto delle dispersioni, sia grossolane che colloidali: nel caso delle dispersioni colloidali, queste interazioni avvengono all'interfaccia tra prodotto e solvente.

Le particelle costituenti la fase dispersa, quando disperse in un mezzo acquoso, risultano cariche per una serie di motivi:

- *Sono dotate di carica propria*: è il caso di *polianioni* e *policationi*;
- *Ionizzazione di gruppi funzionali superficiali*;
- *Adsorbimento di ioni presenti nel mezzo disperdente*.

La presenza di carica sulla superficie delle particelle in dispersione influenza la distribuzione degli ioni in soluzione: la soluzione che ne deriva conterrà la fase dispersa ed una coppia ione-controione.



Si ottiene uno strato diffuso di soluzione con una concentrazione dello ione che risulterà decrescente rispetto alla distanza dell'interfaccia ed una concentrazione del controione che andrà invece in rispettiva controtendenza: ad una certa distanza dall'interfaccia, la concentrazione delle due specie sarà uguale.

Intorno alla particella si crea una struttura elettrica dove la densità di carica cambia in valore assoluto e carica, generando quindi un *doppio strato elettrico* caratterizzato da un primo strato estremamente legato e da un secondo, invece, più diffuso.

In immagine si osserva la presenza di una particella con carica superficiale negativa che attrae ioni positivi generando un primo strato molto legato -*potenziale di Stern*- ed uno strato di scorrimento -*potenziale Zeta (ζ)*-.

Il potenziale  $\zeta$  risulta fondamentale per i colloidali dato che, regolando il grado di repulsione tra le particelle disperse di carica simile, ne garantisce la stabilità.

Se il potenziale  $\zeta$  si riduce, le forze attrattive tra particelle adiacenti superano quelle di repulsione, le particelle si uniranno portando il sistema a *flocculazione*.

L'aggiunta di ioni o di elettroliti alla soluzione porta alla riduzione del doppio strato elettrico e al cambio graduale del potenziale  $\zeta$ , fino all'annullamento della barriera energetica o al punto estremo di inversione del suo segno.

Mentre i liofobi sono sensibili a piccole aggiunte di elettroliti, i liofili coagulano solo per aggiunta di grandi quantità di sali (saturazione).

#### Determinazione della presenza di cariche sulle particelle

Questa analisi può essere condotta tramite *elettroforesi*, *elettrosmosi*, valutazione del *potenziale di sedimentazione*.

L'*elettroforesi* viene condotta applicando un campo elettrico al sistema e osservando il movimento delle particelle disperse nel mezzo disperdente.

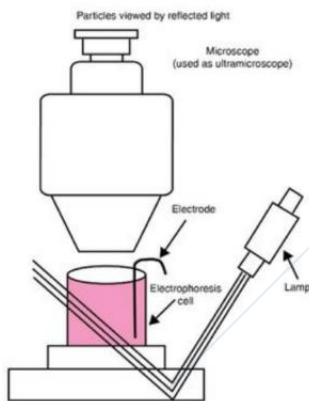
Il movimento delle particelle cariche in un mezzo sottoposto ad una differenza di potenziale può essere descritto quindi dalla relazione

$$P_z = \frac{4\pi\eta v}{E\epsilon} \cdot 9 \cdot 10^4$$

dove

- $P_z$ : *potenziale zeta (V)*;
- $v$ : *velocità di migrazione (cm/s)*;
- $E$ : *gradiente di potenziale (V/cm)*;
- $\eta$ : *viscosità del mezzo disperdente in Poises (dyne\*s/cm<sup>2</sup>)*;

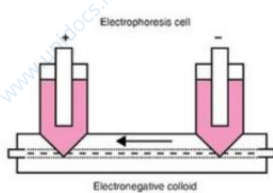
- $\epsilon$ : costante dielettrica del mezzo;
- $v/E$ : mobilità elettroforetica.



La corsa elettroforetica delle particelle disperse è osservabile anche tramite ultramicroscopio: l'osservazione di una cella elettroforetica permette di misurare la migrazione delle particelle e, quindi, le caratteristiche di carica.

In un sistema colloidale il cui mezzo disperdente è l'acqua, il potenziale zeta è determinabile con buona approssimazione direttamente in Volt tramite l'equazione:

$$P_z = 150 \frac{v}{E}$$



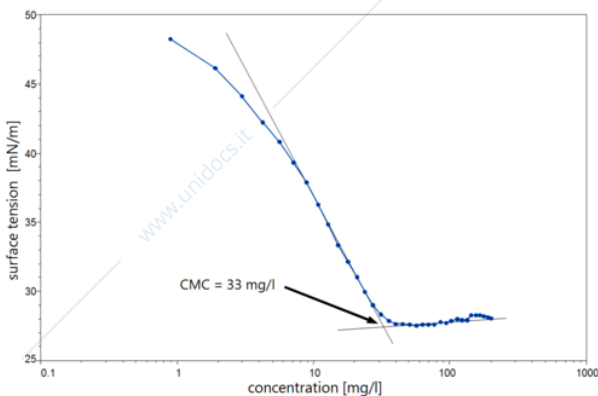
L'*elettrosmosi* mostra un processo inverso all'elettroforesi dove ad essere immobilizzata è la fase dispersa, non il mezzo disperdente.

In questo caso, sotto l'azione di un potenziale elettrico, si assiste alla migrazione del mezzo liquido.

Un ulteriore procedimento, utile alla determinazione della presenza di cariche sulla superficie della fase dispersa, è la valutazione del *potenziale di sedimentazione*.

Una volta che la gravità avrà determinato la sedimentazione delle particelle sospese, è possibile misurare la differenza di potenziale tra la parte superiore e la parte più profonda della dispersione, valutando quindi la presenza di una carica superficiale.

### Colloidi di associazione (anfifilici)



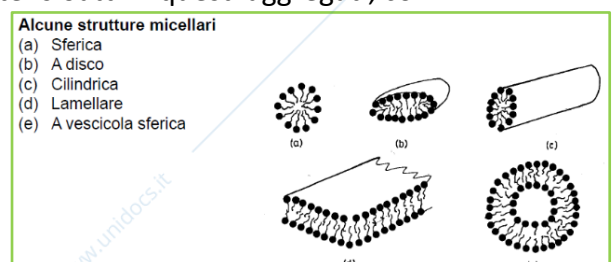
Se presenti in un mezzo liquido a bassa concentrazione, le sostanze anfifiliche sono presenti come unità separate di dimensioni subcolloidali: all'aumentare della concentrazione (*CMC*), tendono ad aggregarsi originando *micelle* (>50 monomeri).

*CMC* (*Concentrazione Micellare Critica*) è la concentrazione alla quale, la specifica sostanza molecolare si aggrega a formare entità più grandi di dimensioni colloidali.

*Numero di monomeri aggregati = Numero di aggregazione delle micelle*

Le micelle sono aggregati molecolari, in soluzione, di agenti tensioattivi: questi aggregati, con dimensione di ordine colloidale, sono generate a partire da un valore di soglia, *CMC*.

Le micelle appena formate, costituite da pochi monomeri (50-100), sono pressoché sferiche ma, crescendo in condizioni appropriate, possono assumere diverse forme.



Laddove si formano le micelle, le proprietà chimico-fisiche della dispersione cambiano. Ad esempio:

- Detergenza: aumento della capacità di detergenza perché i grassi sono inglobati e rimossi;
- Conducibilità elettrica;
- Pressione osmotica;
- Tensione superficiale;
- Tensione interfacciale.

La caratteristica che permette ai tensioattivi di formare micelle è la *anfipaticità*, caratteristica delle molecole che presentano due sezioni distinte:

- a. *Una parte solubile nella fase disperdente*;
- b. *Una parte insolubile nella fase disperdente*.

Se il mezzo disperdente è acquoso ci troveremo comunemente di fronte ad una sezione (“testa”) polare ed una sezione (“coda”) idrocarburica apolare.

Le molecole anfipatiche si dividono in *ioniche (cationiche, anioniche e anfolitiche)* e *non ioniche (polimeri a blocchi del tipo  $A_nB_m$  con A come catena idrofilica e B come catena idrofobica)*.

Il meccanismo di formazione delle micelle riflette le tendenze opposte che le molecole anfipatiche hanno di restare in soluzione con la testa polare e separarsi in fase eterogenea con la coda apolare.

Occorre tuttavia bilanciare l’interazione della coda idrocarburica con l’acqua e con sé stessa, la solvatazione della testa polare e l’interazione reciproca dei gruppi “di testa” solvatati, mediata dalla forza ionica del mezzo.

Il bilanciamento idrofilico/lipofilico (*HLB*) è influenzato dalle dimensioni e dalle relative porzioni della molecola anfipatica: la micella rappresenta la struttura che minimizza l’area di contatto tra catene idrocarburiche e mezzo acquoso, massimizzando invece le interazioni tra lo stesso e le porzioni polari della micella.

### **SOSPENSIONI**

Sono definite sistemi eterogenei dove la *fase continua (o esterna)* è *liquida o semisolida* e la *fase dispersa (o interna)* è costituita da *particelle solide insolubili o poco solubili nella fase continua*: la grandezza delle particelle può variare da 0,1  $\mu\text{m}$  centinaia di  $\mu\text{m}$ .

### **Applicazioni farmaceutiche**

Si tratta di dispersioni di un farmaco o di altro solido insolubili in una fase continua acquosa o non acquosa.

Queste formulazioni sono state destinate generalmente all’uso *orale, intramuscolare e sottocutaneo* sebbene siano state introdotte come *forme di deposito* in cerotti transdermici (*TTS*) ed in *formulazioni topiche convenzionali (pasta di Lassar)*: molti aerosol ad uso farmaceutico sono in forma di sospensione di farmaci in un propellente volatile.

Apportano non pochi vantaggi nella preparazione di un medicinale, tra cui:

- *Facile deglutizione da parte di anziani e bambini;*
- *Mascheramento di sapori sgradevoli;*
- *Modificazione del rilascio (effetto deposito);*
- *Stabilità chimica (preparazioni estemporanee).*

I requisiti per la realizzazione di una sospensione sono:

- Dimensioni uniformi;
- Assenza o rallentata sedimentazione (non necessario in caso di sedimentazione molto rapida associata ad altrettanto rapida ed agevole ridispersione);
- Adeguata viscosità;
- Stabilità chimica;
- Aspetto gradevole.

A causa dell'elevato valore della superficie specifica, mostrerà un alto livello di energia libera la relazione

$$W = \gamma \Delta S$$

dove  $\gamma$  rappresenta la tensione interfacciale: il sistema è termodinamicamente instabile.

Per ridurre al minimo l'energia libera, il sistema tenderà a far diminuire la tensione interfacciale solido-liquido, portando alla formazione spontanea di particelle solide chiamate flocculi, dove le particelle sono trattenute insieme da deboli forze di London.

In casi estremi, le particelle possono originare un sedimento duro, denominato "cake" e difficilmente ridispersibile dove agiscono forze più forti come le interazioni di Van der Waals.

### **Fenomeni di instabilità e problemi di formulazione**

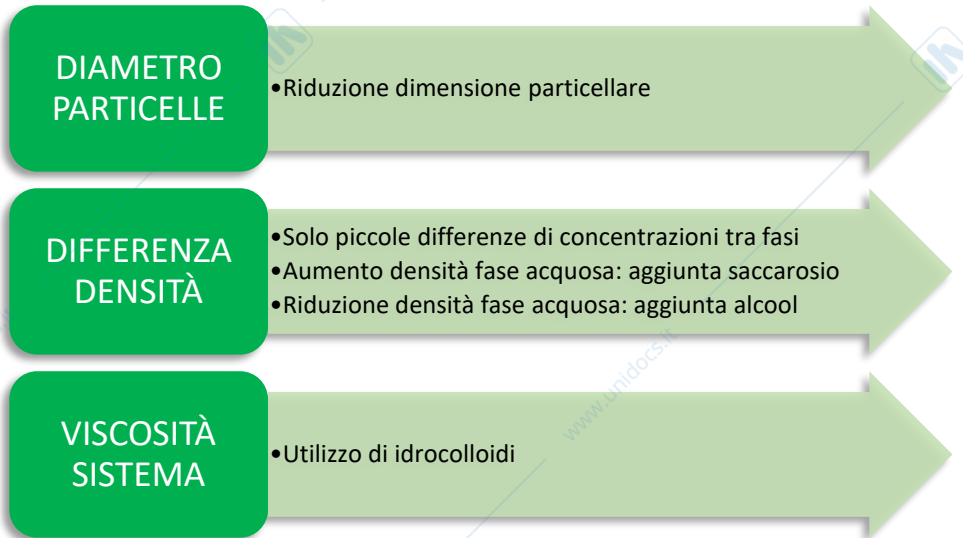
Nella fase di allestimento di una sospensione, la dimensione delle particelle solide riveste importanza estrema: in genere racchiuse nell'intervallo 0,1-100  $\mu\text{m}$ , tanto più sono piccole e uniformi nelle loro dimensioni, tanto maggiormente stabile risulterà la sospensione.

Il fenomeno di instabilità che risulta osservato con maggior frequenza è la sedimentazione, processo ammesso per la forma farmaceutica a patto che non porti alla formazione di un cake difficilmente o non risospensibile.

Il fenomeno della sedimentazione è regolato dalla legge di Stokes:

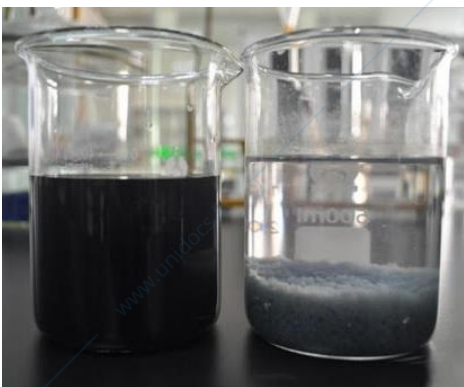
$$v = \frac{2r^2(d - d_0)g}{9\eta}$$

Per modificare e regolare correttamente la velocità di sedimentazione e mantenere stabile la preparazione, il tecnologo può agire sul *diametro delle particelle* (ridurre la dimensione), sulla *differenza di densità* (piccole differenze tra fase dispersa e disperdente; in fase acquosa aggiungere saccarosio per aumentare la densità, aggiungere alcool per diminuirla) e sulla *viscosità del sistema* (aggiunta di idrocolloidi).



Quanto ai problemi di formulazione, le principali problematiche sono:

- Sedimentazione (regolata dalla legge di Stokes);
- Compattazione del sedimento (effetto cake);
- Flocculazione.



I sistemi che danno origine ad un sedimento compatto (cake) sono detti “*deflocculati*”, in caso contrario sono detti “*flocculati*”: il flocculo impedisce la formazione di un sedimento compatto.

Si tratta di aggregati voluminosi che sedimentano rapidamente senza presentare quelle forze di interazione che conducono all’effetto cake e che, tramite semplice agitazione, riconducono la sospensione allo stadio originario.

La scelta tecnologica è, ovviamente, la formazione di flocculati e per far questo si ha la necessità di ridurre le forze attrattive tra particelle sospese: un sistema flocculato è stabile e presenta un valore di energia libera minimale.

Un flocculo è un raggruppamento di particelle tenute debolmente insieme in una struttura aperta: esse restano vicine le une alle altre, disperse ma contemporaneamente aggregate in fiocchi.

La riduzione al minimo del fenomeno del *caking* avviene tramite la *flocculazione controllata*.

In un *sistema flocculato* le particelle disperse si aggregano e sedimentano molto velocemente e, mentre il sedimento risulta *poroso*, il *surnatante* diventa chiaro subito dopo l’agitazione, mostrando un confine ben preciso con il sedimento.

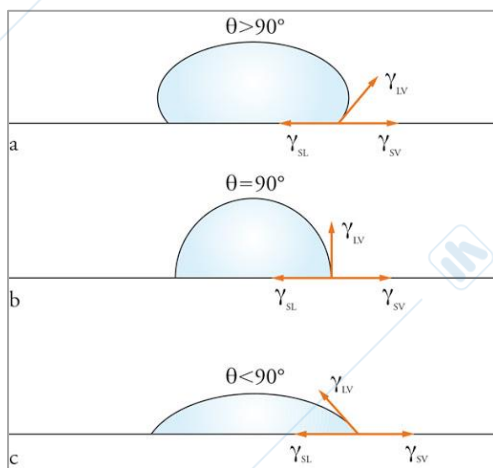
Il sedimento, grazie alla sua porosità, intrappola molto liquido e mostra un volume molto grande, risultando, per questo motivo, ridisperdibile per semplice agitazione.

In un *sistema deflocculato*, le particelle disperse rimangono come unità separate e la velocità di sedimentazione è lenta, prevenendo l'intrappolamento di liquido nel sedimento che diventa molto compatto e molto difficile da ridisperdere (effetto cake).

Dopo l'agitazione, il surnatante risulta torbido per un tempo prolungato dopo l'agitazione: per intervalli molto lunghi si osserva il rischiararsi del surnatante e la contemporanea formazione di un sottile strato di sedimento compatto.

È altresì opportuno valutare, in fase di allestimento, l'insorgere di fenomeni avversi come la *crescita delle particelle* (per dissoluzione e ricristallizzazione), l'*adesione di particelle di sospensione alle pareti del contenitore* (importante per farmaci a basso dosaggio) e la *flottazione*, particolarità di alcune polveri che tendono a non bagnarsi e galleggiare sulla superficie dell'acqua.

Il fenomeno della flottazione può essere impedito aumentando la bagnabilità del solido, cioè l'*angolo di contatto* ( $\theta$ ), definito come l'angolo generato tra il piano della superficie solida e la tangente all'interfaccia solido-liquido: se l'angolo formato è *inferiore a 90°*, allora la particella è bagnabile, se superiore no.



L'angolo  $\theta$ , o meglio il suo coseno, è strettamente legato all'applicazione dell'*equazione di Young*, che mette in relazione i vettori della *tensione superficiale del solido* ( $\gamma_{SV}$ ), la *tensione interfacciale* ( $\gamma_{LS}$ ) e la *tensione superficiale del liquido* ( $\gamma_{LV}$ ):

$$\cos(\theta) = \frac{\gamma_{SV} - \gamma_{LS}}{\gamma_{LV}}$$

L'utilizzo di un agente bagnante risulta particolarmente utile perché, agendo all'interfaccia solido-liquido, ne diminuiscono la tensione interfacciale e, conseguentemente, l'angolo di contatto: è necessario comunque utilizzare una bassa dose di

tensioattivi o sostanze idrofile come polimeri, che possono comunque aumentare la bagnabilità.

Spesso la flottazione è determinata dalla presenza di aria sulla superficie del solido ma, trattandolo con polimeri o tensioattivi, se ne riduce la presenza e, contemporaneamente, si riduce il fenomeno della flottazione.

### **Fenomeni di sedimentazione e flocculazione**

Per valutare in fase preparativa quali componenti, e in che ragione, aggiungere alla sospensione per favorirne la flocculazione, è necessario valutare alcuni parametri della preparazione:

- **Volume di sedimentazione** ( $F$ ) =  $\frac{V_U}{V_0}$

Dove  $V_U$  rappresenta il volume e l'altezza del sedimento,  $V_0$  invece il volume e l'altezza della sedimentazione;

- **Grado di flocculazione** ( $\beta$ ) =  $\frac{F}{F_\infty}$

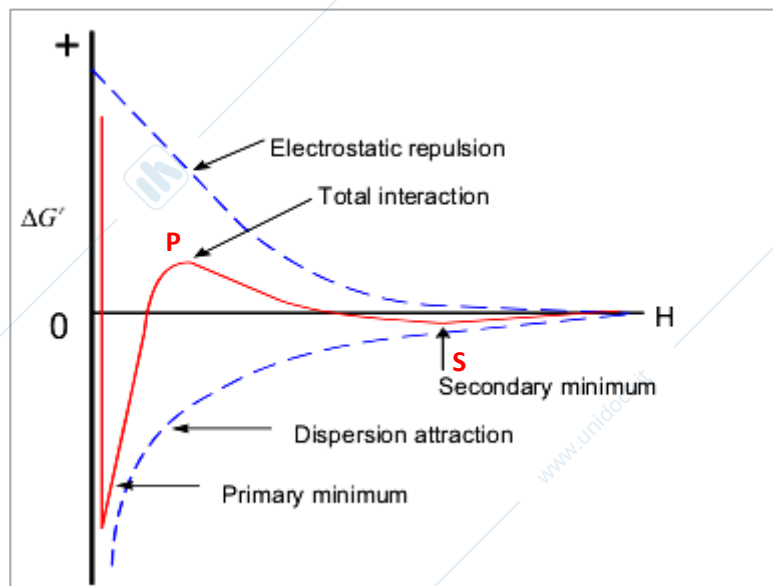
Dove  $F$  indica il volume di sedimentazione della sospensione flocculata e  $F_\infty$  il volume di sedimentazione della sospensione deflocculata. Il grado di flocculazione è espressione dell'aumentato volume del sedimento risultante dalla flocculazione.

### **Flocculazione controllata**

Questo processo permette di controllare la dimensione delle particelle e può essere ottenuto per aggiunta di *elettroliti*, *tensioattivi* e *polimeri*.

- Elettroliti**: determinano un'alterazione del *potenziale zeta* facilitando la flocculazione. Gli elettroliti più utilizzati sono i mono- e i bivalenti (*e.g. acetati, fosfati, citrati di sodio*): il valore ottimale di potenziale è quello che permette al sistema di rimanere flocculato;
- Polimeri**: sostanze come *amido, alginati, derivati della cellulosa, carbopol, ecc...* sono in grado di interpersi tra le particelle agendo come barriera sterica ed elettrostatica (se il polimero è ionizzabile, agendo sul potenziale zeta). Sono adsorbiti sulla superficie delle particelle disperse;
- Tensioattivi**: i *tensioattivi ionici* possono causare flocculazione neutralizzando la carica su ciascuna particella, i *tensioattivi non ionici* hanno invece un effetto minimo sulla carica ma vengono adsorbiti sulla superficie.

Elaborando un grafico secondo la *teoria DLVO (iniziali dei quattro teorici, due olandesi e due sovietici)*, si osserva che ponendo una particella solida nel punto "0", sono possibili diversi scenari per la contemporanea azione di forze repulsive ed attrattive.



Queste forze variano a seconda della distanza e, nelle sospensioni, si osserva che la repulsione delle particelle disperse è più rapida della variazione di quella attrattiva.

Sommando punto per punto le relative forze attrattive e repulsive si ottiene che, per distanze molto piccole, prevale l'azione delle forze attrattive che producono l'effetto cake (*punto P, minimo primario*) mentre, con distanze maggiori, si raggiunge il *punto S, minimo secondario*, dove il sistema è flocculato e stabile, con flocculi lontani gli uni dagli altri.

### **Saggi per la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana**

La F.U. prevede che le sospensioni soddisfino ai saggi:

- *Distribuzione dimensionale delle particelle;*
- *Sedimentazione e ridispersibilità;*
- *Viscosità;*

- *Densità;*
- *Invecchiamento accelerato;*
- *Titolo dei principi attivi.*

### **EMULSIONI**

Le emulsioni sono *sistemi dispersi bifasici* caratterizzati dalla presenza di *due fasi immiscibili* di cui l'una, la *fase dispersa*, è suddivisa in un gran numero di *goccioline* (diametro compreso tra 0,1-100  $\mu\text{m}$ ) all'interno dell'altra, la *fase continua*: è necessaria anche la presenza di un terzo componente, un *agente emulsionante*, necessario a stabilizzare la preparazione.

Le emulsioni possono essere di tre tipi:

- Emulsioni O/A;
- Emulsioni A/O;
- Emulsioni multiple: sono sistemi complessi e di grande interesse perché costituiscono spesso un sistema di drug delivery (e.g. gocce di olio incluse in gocce d'acqua e risospese in olio A/O/A).

Le emulsioni sono *sistemi termodinamicamente instabili* a causa dell'elevata energia libera di superficie della fase dispersa: questa energia può essere ridotta per addizione di un agente emulsionante.

### **Agenti emulsionanti**

Generalmente sono ricordate tre tipologie di composti:

- *Tensioattivi:* sono la categoria più utilizzata;
- *Colloidi idrofili:* sostanze macromolecolari idrofile come gomma arabica e adragante, alginati, pectine, derivati della cellulosa, gelatina;
- *Particelle solide finemente suddivise:* sono particelle insolubili in entrambe le fasi.

Quando due fasi immiscibili sono mescolate, si formano goccioline di varie dimensioni alla cui interfaccia esiste una tensione interfacciale ( $\gamma$ ) tanto maggiore quanto è più elevato il grado di immiscibilità: per formare un'emulsione sarà necessario un lavoro ( $W$ ) pari al prodotto della tensione interfacciale per la variazione di area ( $\Delta S$ ):

$$W = \gamma \Delta S = \gamma(S - S_0)$$

Dove  $S_0$  rappresenta l'area interfacciale iniziale e  $S$  l'area interfacciale finale.

Dato che:

$$S \gg S_0 \Rightarrow W = \gamma S$$

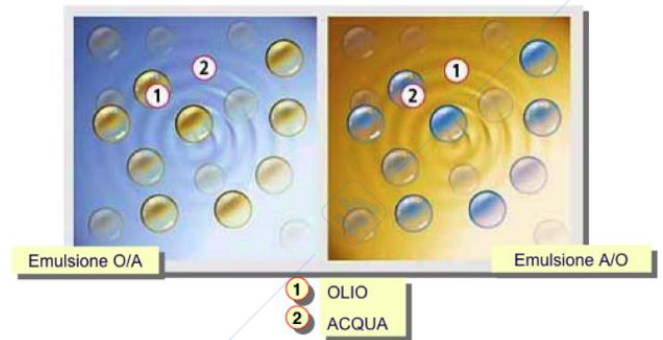
E poiché:

$$S = \frac{6V}{d} \Rightarrow W = \frac{6V\gamma}{d}$$

Dove  $V$  rappresenta il volume totale della fase dispersa e  $d$  il diametro delle goccioline.

Conoscere S è fondamentale perché permette di capire quanto agente emulsionante devo aggiungere per produrre l'emulsione.

Poiché il tensioattivo si pone all'interfaccia, circondando completamente la gocciolina, si può determinare la quantità di emulsionante necessaria tramite bilancia a film: se l'emulsionante aggiunto non risultasse sufficiente a stabilizzare l'emulsione, si assisterebbe ad una destabilizzazione che, con il tempo, la romperà.

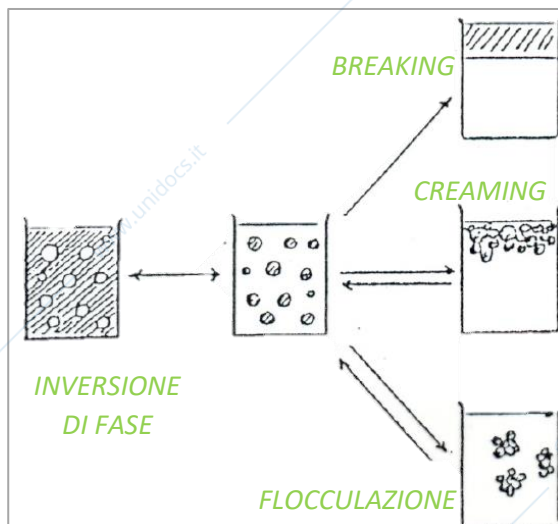


### Caratterizzazione del tipo di emulsione

Si possono condurre tre test:

- **Test di diluizione:** l'emulsione può essere diluita solo per aggiunta della fase continua (fase esterna) ed è molto utile in caso di emulsioni liquide. A titolo di esempio, l'aggiunta di acqua in un'emulsione A/O porta alla separazione delle fasi;
- **Test di conducibilità:** solo le emulsioni O/A sono in grado di condurre elettricità. Il test fallisce in presenza di alcuni tipi di emulsionanti e in caso di emulsione A/O;
- **Test del colorante:** l'aggiunta di uno specifico colorante è in grado di colorare solo la fase continua. Per questo motivo, l'aggiunta di un colorante solubile in acqua colorerà le emulsioni O/A, un colorante solubile in olio colorerà invece le emulsioni A/O. **Instabilità delle emulsioni**

Si possono generalmente osservare quattro tipologie di problematiche con le emulsioni:

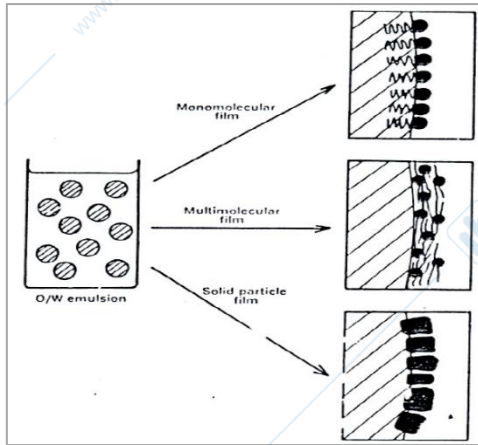


- **Breaking (rottura):** si ha l'unione spontanea delle goccioline di emulsione a formare gocce più grosse (coalescenza). Il risultato finale è la separazione del liquido nelle due fasi separate;
- **Creaming (affioramento):** affioramento delle goccioline disperse sotto l'azione della gravità. Anche se le goccioline si toccassero, rimangono comunque separate e sottostanno alla legge di Stokes;
- **Flocculazione:** le goccioline si aggregano in grappoli senza che avvenga il fenomeno della coalescenza;
- **Inversione di fase:** se si tenta di incorporare un'eccessiva quantità di fase dispersa (>60-70%) si ha una inversione di fase, dove la fase dispersa diventa la fase continua e viceversa (e.g. O/A ↔ A/O).

### Stabilizzazione delle emulsioni

Il tipo di emulsione ottenuto dipende strettamente dalla stabilità della stessa: l'emulsione a stabilità maggiore è quella dove il fenomeno della coalescenza è minore.

Se è quindi vero che la velocità di coalescenza regola la stabilità dell'emulsione, è anche vero che è possibile agire per altre vie:



- **Riduzione della tensione interfacciale (stabilizzazione termodinamica);**
- **Formazione di un film interfacciale rigido (barriera meccanica):** il film può essere *monomolecolare* o *multimolecolare* a seconda del prodotto utilizzato. Polimeri come colloidi idrofili portano alla formazione di un film multimolecolare e alla stabilizzazione delle emulsioni O/A oltre a ad aumentare la viscosità, riducendo il movimento delle goccioline;
- **Formazione di un doppio strato elettrico (barriera elettrica):** la realizzazione di un doppio strato elettrico permette di stabilizzare l'emulsione in caso di presenza di carica elettrica.

Osservando l'immagine a fianco è possibile individuare tre possibili casi:

- Goccia di olio circondata da tensioattivi ionici e non ionici: si genera un film monomolecolare che crea una membrana fisica con una carica in grado di aumentare le forze repulsive ed impedire la coalescenza;
- Presenza di due tensioattivi in quantità insufficiente: emulsione instabile;
- Un solo tensioattivo presente: stabilità intermedia.

### **Tensioattivi**

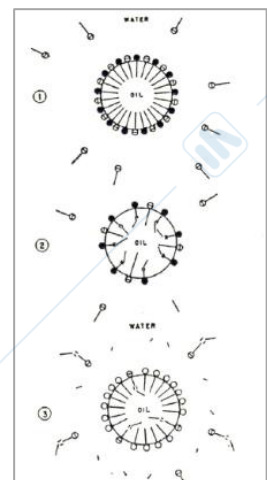
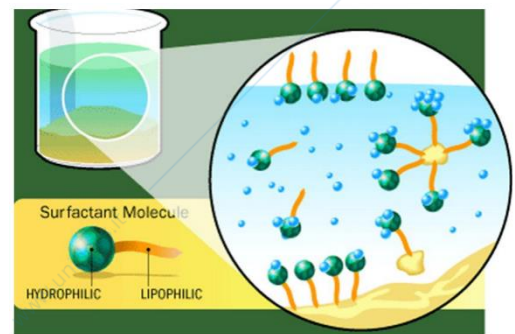
Alcuni composti, data la loro struttura chimica, tendono ad accumularsi nella zona di separazione tra le due fasi: sono detti generalmente *anfifili*, *sostanze tensioattive* o semplicemente *tensioattivi*.

Il loro assorbimento alle varie interfacce comporta una variazione della natura dell'interfaccia, di rilevante interesse soprattutto in ambito farmaceutico.

I tensioattivi mostrano la loro utilità per diversi motivi, come:

- **Facilitazione della formazione di emulsioni;** diminuzione della tensione interfacciale tra fase oleosa e acquosa;
- **Sospensione di particelle insolubili:** l'adsorbimento dei tensioattivi sulla superficie di particelle insolubili ne consente la dispersione in forma di sospensione;
- **Realizzazione di soluzioni limpide:** l'incorporazione di un composto insolubile all'interno di micelle del tensioattivo permette l'allestimento di soluzioni limpide.

Grazie a questi apporti, i tensioattivi permettono di aumentare la stabilità dei sistemi bifasici e garantire l'allestibilità di emulsioni e sospensioni: nel caso delle emulsioni, il tensioattivo aderisce alle superficie della fase dispersa e impedisce, in caso di urti, il fenomeno della coalescenza.



I *tensioattivi ionici* conducono ad un aumento del *potenziale  $\zeta$*  (positivo o negativo) e contribuiscono alla stabilità del sistema aumentando il potenziale elettrostatico repulsivo.

È stato tuttavia osservato che, a dispetto dell'utilizzo di un solo tensioattivo, l'utilizzo di miscele di tensioattivi conduce a dar luogo ad emulsioni ancora più stabili grazie alla presenza all'interfaccia di uno strato complesso più rigido.

Per la scelta dei tensioattivi da utilizzare occorre tenere conto della *proprietà HLB (bilancio idrofilo-lipofilo)*, proprietà tipica di un tensioattivo e misurata secondo una scala arbitraria che permette di individuare le coppie di tensioattivi più idonei al singolo utilizzo nell'emulsione.

I tensioattivi adsorbiti alle interfacce olio/acqua comportano un aumento della densità di carica intorno ai globuli dispersi: la presenza di cariche sulla superficie dei globuli porterà alla formazione di un *doppio strato elettrico* che, con l'approssimarsi di due goccioline di fase dispersa, promuoverà l'azione di forze repulsive rispetto a quelle attrattive.

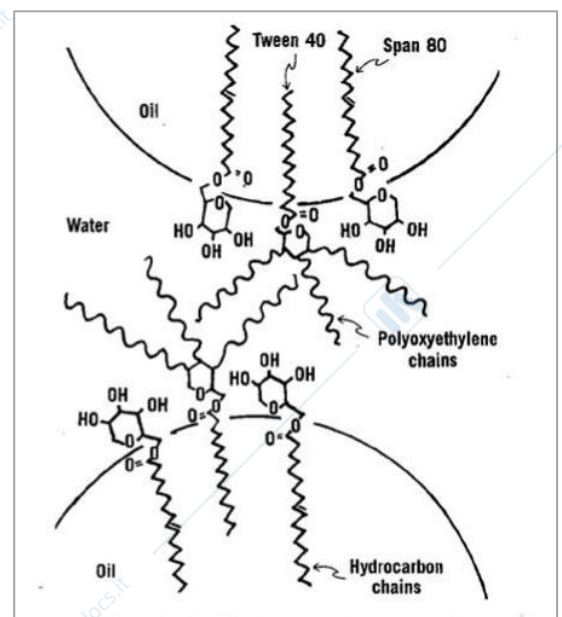
La barriera energetica che viene ad instaurarsi mostra un alto valore che impedisce il passaggio della fase dal *minimo primario* (unione delle particelle) al *minimo secondario*, dove comunque si assiste ad una aggregazione delle stesse.

Nel caso dell'immagine, risulta molto efficace la scelta dei due tensioattivi, *SPAN 80* e *TWEEN 40*.

Mentre *TWEEN 40* è un polisorbato in grado di sciogliersi a caldo in soluzione acquosa e stabilizzare l'emulsione e produrre micelle, *SPAN 80* è invece un sorbitano in grado di creare un film impacchettato in grado di coprire tutti gli spazi liberi.

Entrambi i tensioattivi permettono di ottenere delle emulsioni O/A e mostrano una tossicità talmente bassa da permetterne anche l'utilizzo in preparazioni iniettabili o topiche.

### **Campi di applicazione dei tensioattivi a seconda dei valori di HLB**



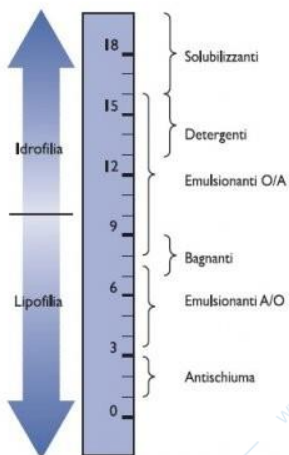
I tensioattivi sono classificabili a seconda di una scala arbitraria che tiene conto sia della *componente idrofila che lipofila*.

Le due caratteristiche possono essere presenti in egual misura oppure può essere maggior presente l'una o l'altra.

A seconda delle caratteristiche della struttura molecolare del tensioattivo, *Griffin* ha elaborato una classifica ordinando i tensioattivi su una scala da 0 a 18.

Il contributo molecolare alla componente idrofila-lipofila è elaborato tenendo conto del peso molecolare dei vari gruppi funzionali: i tensioattivi con caratteristiche idrofile hanno un  $HLB > 10$ , quelli con caratteristiche lipofile invece hanno un  $HLB < 10$ .

SCALA DEI VALORI DI HLB



A seconda del punteggio si ottengono effetti diversi:

- *HBL basso*: tensioattivi lipofili che impediscono la formazione di schiuma;
- *HBL intermedio*: tensioattivi bagnanti;
- *HBL alto*: tensioattivi detergenti e solubilizzanti.

La scelta della corretta coppia di emulsionanti è basata sul valore di HLB richiesto per la preparazione, ottenuto dalla relazione matematica

$$HLB_{finale} = \chi HLB_a + (1 - \chi) HLB_b$$

dove  $\chi$  rappresenta la percentuale, sul totale, del tensioattivo utilizzato: questa formula è valida nei casi in cui vengano utilizzate quantità diverse dei due tensioattivi.

Nel caso vengano utilizzati in rapporto 1:1, allora la relazione cambia in

$$HLB_{finale} = \frac{HLB_a + HLB_b}{2}$$

Per effettuare i calcoli o realizzare le emulsioni, è possibile ed utile tenere conto di alcune regole empiriche:

- **Regola di Bancroft**: la fase dove il tensioattivo è più solubile costituisce la fase esterna. Emulsionanti idrofili con HLB=8-12 genereranno emulsioni O/A, emulsionanti lipofili con HLB=4-6 genereranno emulsioni A/O;
- **Rapporto tra volumi delle fasi**: il componente più abbondante tende a generare la fase esterna. Se il volume di una fase è maggiore dell'altra, si formeranno più goccioline con maggior probabilità di originare collisioni che portano alla coalescenza della stessa. In realtà, le tecniche produttive odierne permettono di ottenere risultati differenti anche con grandi quantità di fase dispersa, dipende tutto dal metodo di preparazione;
- **Metodo di preparazione**: con tensioattivi più moderni si può operare anche a freddo e non a caldo, oltre ad operare a livello industriale con un turboemulsore;
- **Viscosità delle fasi**: la fase più viscosa tende a formare la fase esterna.

### **Realizzazione di un'emulsione**

Un'emulsione può essere allestita tramite *Metodo Continentale* o *Metodo Inglese*.

- **Metodo Continentale (o per sospensione)**: l'emulsionante è disperso nel liquido che costituisce la fase interna. Si aggiunge poi, sotto agitazione, il liquido costituente la fase esterna e continuando l'agitazione per il tempo necessario;
- **Metodo Inglese (o per soluzione)**: l'emulsionante è disciolto nella fase esterna. La fase interna è aggiunta in piccole quantità sotto continua agitazione.

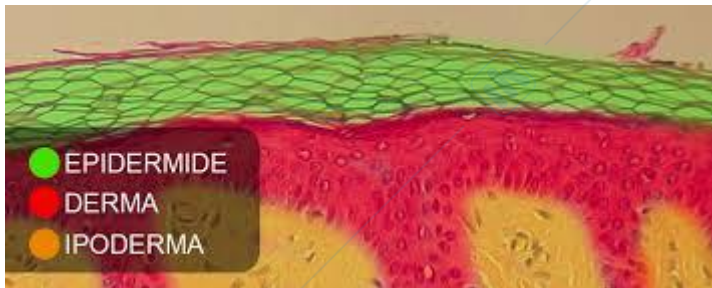
Le emulsioni sono eseguibili anche a freddo, sebbene in alcuni casi risulti essere necessaria la lavorazione a caldo.

### **FORME FARMACEUTICHE DERMATOLOGICHE**

Si tratta di forme farmaceutiche destinate all'applicazione sulla pelle o sulle mucose per esercitare un'azione protettiva, emolliente o rilasciare il principio attivo nel tessuto immediatamente

sottostante o intorno al sito di applicazione: si tratta di forme generalmente destinate a trattare patologie a livello cutaneo.

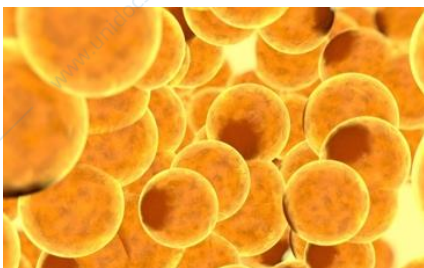
### Struttura della pelle



La pelle è essenzialmente costituita da tre strati: *epidermide, derma, tessuto sottocutaneo o ipoderma.*

Risulta essere l'organo più esteso e importante sulla superficie del corpo e rappresenta la prima barriera di difesa dell'organismo dagli agenti esterni.

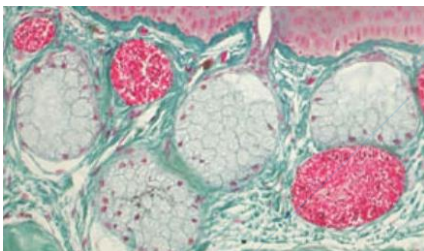
### Ipoderma



È uno strato caratterizzato dalla presenza di adipociti, deputati all'immagazzinamento di trigliceridi, materiale di scorta dell'organismo.

L'ipoderma è anche importante per il processo di termoregolazione.

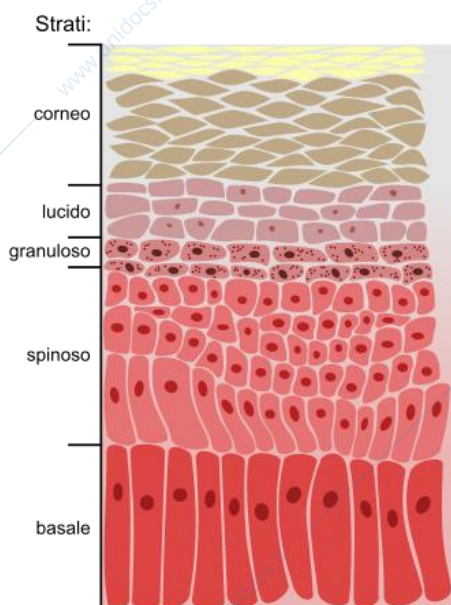
### Derma



È povero di elementi cellulari, dispersi in una matrice extracellulare.

È essenzialmente costituito da tessuto connettivo (*collagene ed elastina*) ed è ricco di *ghiandole sebacee e sudoripare.*

### Epidermide



È costituito da diversi strati dove quello più profondo è lo *strato basale* e, andando verso la superficie, si distinguono lo *strato spinoso*, *strato granuloso* e *strato corneo*: le cellule migrano all'interno di questi strati per 4 settimane, subendo un processo di differenziazione e modificazione continuo, sia a livello morfologico, biochimico che fisiologico.

A partire dallo strato granuloso, le cellule vanno incontro a formazione di cheratina e morte cellulare.

Lo strato corneo è quello più esterno, è ricco di cellule morte e povero di acqua ma ricco in proteine (soprattutto cheratina): la funzione di questo strato è quella di barriera nei confronti dell'ambiente esterno.

	EPIDERMIDE	DERMA	IPODERMA
<b>FUNZIONE</b>	Barriera	Supporto	Isolamento
<b>COMPONENTE PIÙ ABBONDANTE</b>	Cheratina	Collageno	Grasso
<b>SPESSORE</b>	0.2 mm	3-5 mm	Variabile
<b>pH</b>	4.2-6.5	7.1-7.3	---
<b>TENORE IN ACQUA</b>	10-25%	60/70%	---
<b>VASI SANGUIGNI</b>	---	Molti	Alcuni
<b>GHIANDOLE SECRETORIE</b>	---	Sudoripare e sebacee	Alcune

### Vie di penetrazione del farmaco

Il farmaco, disciolto nel prodotto farmaceutico, deve attraversare la pelle per poter essere assorbito.

Generalmente il farmaco si scioglie nel *sebo cutaneo* e arriva allo *strato corneo*, una vera e propria barriera che impedisce la penetrazione dei principi attivi (la barriera più importante a livello cutaneo).

Il passaggio del derma può avvenire attraverso due vie, la *via intercellulare* (attraverso la matrice intercellulare) o la *via intracellulare* (attraverso i corneociti): la prima è definita *lipofila* mentre la seconda *idrofila*.

La matrice extracellulare è di natura lipidica (colesterolo, acidi grassi, lipidi, ceramide) e, la scelta di questa via, comporta un percorso più "tortuoso" per il farmaco, obbligato a passare tra cellula e cellula.

Il farmaco può anche attraversare gli annessi cutanei come peli e capelli, passando lungo il *bulbo pilifero*: tutto questo permette di raggiungere l'*epidermide vitale*.

La matrice extracellulare è ben organizzata e si alternano strati lipidici a strati acquosi: tocca alle singole preparazioni andare a modificare questa organizzazione tramite opportuni *promotori di permeazione*.

I farmaci attraversano la cute per *diffusione passiva* ed il loro percorso è definito e regolato dalla *legge di Fick*:

$$J = \frac{KD(c_0 - c_1)}{h}$$

Dove

- *J*: flusso per unità d'area;
- *K*: coefficiente di ripartizione della sostanza attiva tra strato cutaneo e formulazione;
- *D*: coefficiente di diffusione nello strato cutaneo;
- *h*: spessore dello strato in esame;
- *c<sub>0</sub>* e *c<sub>1</sub>*: concentrazione attiva della sostanza applicata sullo strato corneo e nella pelle.

### FORMULAZIONI SEMISOLIDE AD USO TOPICO

Queste formulazioni sono utilizzate per diversi scopi come il *rilascio locale o transdermico dei principi attivi* o una *azione emolliente o protettiva*.

I principi attivi sono disciolti o dispersi in una base semisolida, semplice o composta, che può avere diverse caratteristiche:

- *A base di sostanze naturali o sintetiche;*
- *Sistema mono- o multifasico;*
- *Carattere idrofilo o lipofilo;*
- *Con aggiunta di additivi (antimicrobici, antiossidanti, stabilizzanti, ecc...).*

La F.U. suddivide queste preparazioni in

CATEGORIA	TIPO	SISTEMA FISICO
<b>UNGUENTI</b> <i>(Base monofasica)</i>	Idrofobi	Monofasi lipofile che possono assorbire solo piccole quantità d'acqua
	Emulsionanti l'acqua	Monofasi lipofile ed emulsionante A/O che possono assorbire grandi quantità d'acqua
	Idrofili	Monofasi idrofile, miscibili con acqua
<b>CREME</b> <i>(Preparazioni multifase)</i>	Idrofobe	Emulsione semisolida A/O
	Idrofile	Emulsione semisolida O/A
<b>GELI</b> <i>(Liquidi gelificati)</i>	Idrofobi <i>(oleogeli)</i>	Soluzione lipofila gelificata
	Idrofili <i>(idrogeli)</i>	Soluzione idrofila gelificata
<b>Paste</b>	Idrofile o idrofobe	Preparazioni semisolidi che contengono solidi in grande proporzione (20-50%)

### Unguenti

Sono definiti come preparazioni costituite da una base monofasica in cui possono essere disperse sostanze solide o liquide e sono classificati in:

- Unguenti idrofobi: generalmente con caratteristiche emollienti e idratanti. Si utilizzano idrocarburi lineari C16-C30 e polimeri siliconici: questi ultimi, scarsamente impiegati in ambito farmaceutico, trovano ampia applicazione in ambito cosmetico per ottenere creme che non lascino macchie bianche sulla pelle dopo l'applicazione;
- Unguenti emulsionanti l'acqua: addizione di tensioattivi con HLB=4-7 per ottenere emulsioni A/O oppure con HLB=8-16 per avere emulsioni O/A;
- Unguenti idrofili: a base di polietilenglicoli.

Le caratteristiche reologiche possono differire a seconda dell'addizione di liquidi compatibili con la matrice (paraffina, siliconi o PEG liquidi): la stabilizzazione dell'unguento può avvenire per aggiunta di sostanze che irrigidiscono il sistema come la cera microcristallina.

Per quanto riguarda le sostanze e gli eccipienti da utilizzare, si fa riferimento alla tabella in basso:

FUNZIONE	IDROFOBI	EMULSIONANTI L'ACQUA	IDROFILI
<b>Matrice/Base</b>	Paraffina Vaseline Simeticone, Dimeticone	Paraffina Vaseline Simeticone, Dimeticone	PEG 900-20.000
<b>Modulatore consistenza</b>	Paraffina liquida Paraffina liquida, leggera Ciclometicone	Paraffina liquida Paraffina liquida, leggera Ciclometicone	PEG 200-600
<b>Emulsionante</b>	n.a.	HLB 4-7 (A/O) HLB 8-16 (O/A)	n.a.
<b>Stabilizzante</b>	Cera microcristallina Cera bianca (cera d'api)	Cera microcristallina Cera bianca (cera d'api)	POE alchil eteri/esteri

La preparazione degli unguenti può avvenire con due tecniche:

- **Preparazione meccanica a freddo:** si utilizzano eccipienti in cui sono dispersi i farmaci tramite opportuna azione meccanica a temperatura ambiente. Può risultare utile l'utilizzo di una lastra di vetro o marmo e spatola oppure mortaio e pestello: a prescindere dagli strumenti è fondamentale l'omogenea dispersione dei farmaci nel veicolo poiché da essi dipende l'azione farmacologica desiderata;
- **Preparazione per fusione:** i farmaci sono dispersi nell'eccipiente portato a fusione. La massa fusa è poi portata a gelificazione per raffreddamento sotto agitazione: l'azione è svolta a bagnomaria per il frequente uso di sostanze con bassi punti di fusione.

### **Geli**

Si tratta di liquidi gelificati per addizione di opportuni agenti e sono distinti in *geli idrofobi (lipogel, oleogel)* o *geli idrofili (idrogel)*.

Sono costituiti da due fasi interpenetranti, il *solvente* e la *fase colloidale dispersa (organica o inorganica)*: il colloide disperso crea una rete tridimensionale per interazione elettrica e/o sterica (legami a idrogeno, cross-legami, interazioni elettriche, ecc...).

- **Geli inorganici:** dispersioni di fini particelle di solidi, flocculate e solvate (legami elettrici e a idrogeno). Utilizzo di silici microcristalline, silicati di alluminio e magnesio come agenti gelificanti;
- **Geli organici:** dispersioni di grandi molecole di natura polimerica, solvate (legami a idrogeno, cross-legami, molecular entanglement). Sono utilizzate sostanze come polietilene, etilcellulosa, polisaccaridi, carbossivinilpolimeri come agenti gelificanti.

Il grado di "distensione" del polimero è legato a stretto giro al grado di solvatazione con il solvente e alla formazione di legami a idrogeno e cross-legami:

- ***Solventi a bassa affinità:*** il polimero è ripiegato su sé stesso e il gel risulta meno viscoso;
- ***Solventi ad alta affinità:*** il polimero si distende e forma una rete tridimensionale, comportando un aumento della viscosità del gel.

Come nel caso degli unguenti, per le sostanze e gli eccipienti da utilizzare, si fa riferimento alla tabella in calce:

FUNZIONE	IDROFILI	IDROFOBI
<b>Solvente</b>	Acqua depurata Etanolo, isopropanolo Sorbitolo Glicerina, glicol propilenico	Paraffina liquida Trigliceridi a catena media Esteri di acidi grassi (decile oleato, cetearil ottanoato, isopropil miristato e palmitato, ottil dodecanolo)
<b>Agente gelificante organico</b>	Gomme naturali Carbossivinilpolimeri Copolimero POE-POP Cellulose	Polietilene Etilcellulosa
<b>Agente gelificante inorganico</b>	Bentonite Silicati Al-Mg Silice colloidale	Silice colloidale idrofobica Al/Ca/Zn stearato
<b>Neutralizzante</b>	Sodio idrossido Ammine organiche (trietanolamina)	n.a.

Anche in questo caso, la preparazione può avvenire con due modalità:

- Dispersione del farmaco nel veicolo già allestito per incorporazione meccanica;
- Dissoluzione del farmaco in acqua o glicerina e successiva gelificazione.

### Creme

Sono preparazioni multifase costituite da una fase lipofila e da una fase acquosa dove sono disperse sostanze solide o liquide. Come nel caso dei geli e degli unguenti, anche le creme possono essere *idrofile (emulsioni O/A)* oppure *idrofobe (emulsioni A/O)*.

Hanno una struttura semisolida basata su un sistema emulsionato (A/O, O/A, multiplo) stabilizzato da tensioattivi (con effetto elettrico o sterico) e la cui viscosità è incrementata per un'azione prevalente sulla fase continua.

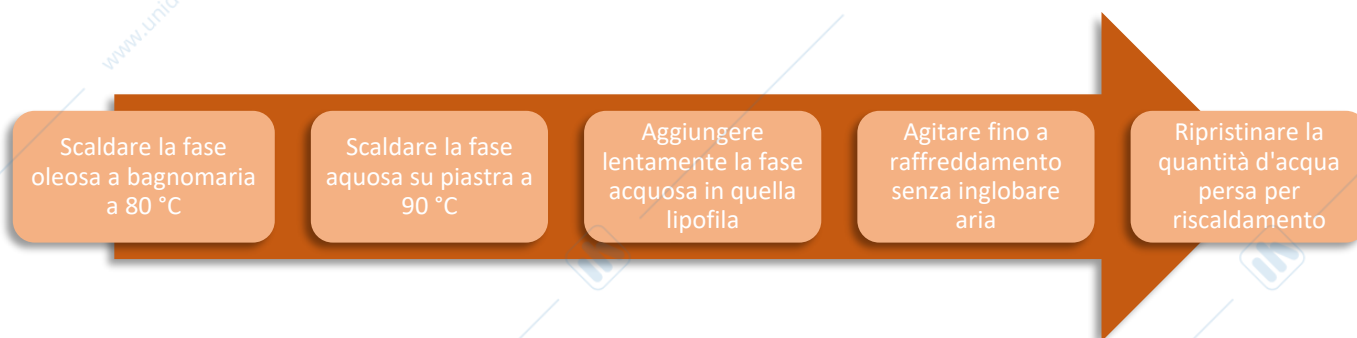
- **CREME IDROFOBE (EMULSIONI A/O):** formano un film sulla pelle e hanno caratteristiche sia emollienti che idratanti. Si ha un incremento della viscosità della fase continua: matrice tridimensionale idrocarburica o polimerica
  - **Composizione tipo**
    - Matrice semisolida lipofila, modulatore consistenza, stabilizzante (fase esterna);
    - Tensioattivo A/O HLB=4-7 (interfaccia);
    - Acqua depurata (fase interna)
- **CREME IDROFILE (EMULSIONI O/A CON FASE ESTERNA STRUTTURATA):** le più comuni preparazioni semisolidi ad uso cutaneo. Si ha incremento della viscosità della fase continua: strutture bilamellari in fase liquido- o gel-cristallina (gel network)
  - **Composizione tipo**
    - Componenti lipofili nella fase interna (emollienti, veicolanti, ecc...);
    - Tensioattivo O/A HLB=8-16 (interfaccia);
    - Acqua depurata e conservante (fase esterna);
    - Gelificanti nella fase esterna (carbopol, derivati della cellulosa);

- Fase continua in stato liquido- o gel-cristallina contenente regolatori di consistenza/coemulsionanti (alcoli e acidi C16-C18, monoesteri del glicerolo).

Le sostanze comunemente utilizzate nella preparazione delle creme sono riportate in tabella

FUNZIONE	IDROFILE	IDROFOBE
<b>Fase idrofila</b>	Acqua depurata, etanolo, isopropanolo, sorbitolo, glicerina, glicol propilenico	Acqua depurata
<b>Fase lipofila</b>	Paraffina, vaseline, paraffina liquida Simeticone, dimeticone Trigliceridi a catena media Esteri di acidi grassi (decile oleato, cetearil ottanoato, isopropil miristato e palmitato, ottil dodecanolo)	Paraffina, vaseline, paraffina liquida Simeticone, dimeticone Trigliceridi a catena media Esteri di acidi grassi (decile oleato, cetearil ottanoato, isopropil miristato e palmitato, ottil dodecanolo)
<b>Tensioattivo</b>	Ionici e non ionici (HLB=8-16) POE alchil eteri, POE alchil esteri, POE sorbitan esteri, POE gliceridi, polialchil glucosidi Carbomer copolymer Poloxamer	Non ionici (HLB=4-7) POE alchil eteri, POE gliceridi Sorbitan esteri
<b>Agenti gelificanti</b>	Gomme naturali Carbossivinilpolimeri Copolimero POE-POP Cellulose	Polietilene Etilcellulosa
<b>Stabilizzanti fase lipofila</b>	n.a.	Cera microcristallina Cera bianca (cera d'api)
<b>Fase gel-cristallina</b>	Alcool cetilico, stearilico, cetostearilico Acido palmitico, stearico Glicerile monostearato	n.a.

La preparazione della crema avviene in due fasi distinte poiché è necessario trattare le due fasi dell'emulsione in maniera distinta.



### **Paste**

Si tratta di sospensioni caratterizzate da un elevato contenuto di componenti solidi (30-60%) finemente dispersi nell'eccepiante.

Nelle paste la fase disperdente, lipofila o idrofila, può essere *liquida* (acqua, glicerina, olii grassi, paraffina liquida) o *semisolido* (miscele di sostanze gelificate).

Le modalità di preparazione delle paste cambiano sostanzialmente a seconda della tipologia del legante o degli eccipienti.

- a. Preparazione di paste con veicolo o legante liquido: si tratta di vere e proprie sospensioni in un veicolo fluido e allestite con le stesse metodiche delle sospensioni ordinarie;
- b. Preparazione di paste con eccipiente o legante semisolido: la dispersione e il legame omogeneo dei vari componenti della pasta, richiede l'apporto di una forte azione meccanica o termica per l'elevata consistenza degli eccipienti. Si procede incorporando gradualmente, sotto costante agitazione meccanica, la miscela di componenti solidi nell'eccipiente legante oppure disperdendo i componenti solidi nell'eccipiente preventivamente portato a fusione. Per ridurre la consistenza della pasta, con benefici dal punto di vista della lavorazione e dell'applicazione, è possibile sostituire parte degli eccipienti semisolidi con eccipienti liquidi.

### **Cataplasmi**

I cataplasmi sono preparazioni semisolide, a base idrofila, in grado di trattenere il calore e nelle quali sono dispersi principi attivi solidi o liquidi.

I cataplasmi sono usualmente spalmati su una apposita tela e scaldati prima dell'applicazione sulla pelle.

### **Impiastri medicati**

Sono preparazioni flessibili che contengono uno o più principi attivi e destinati ad essere applicati sulla pelle.

Sono preparati per mantenere i principi attivi in stretto contatto con la pelle, in modo che possano essere assorbiti lentamente oppure agendo come cheratolitici o protettivi.

Sono costituiti da una base adesiva -che può essere colorata- contenente uno o più principi attivi, spalmata come strato uniforme su un appropriato supporto fatto di prodotti naturali o sintetici.

Non sono irritanti o sensibilizzanti per la pelle e lo strato adesivo è rimosso poco prima di applicare l'impiastrato sulla cute: alla rimozione, il rivestimento protettivo non deve staccare la preparazione dallo strato esterno di sostegno.

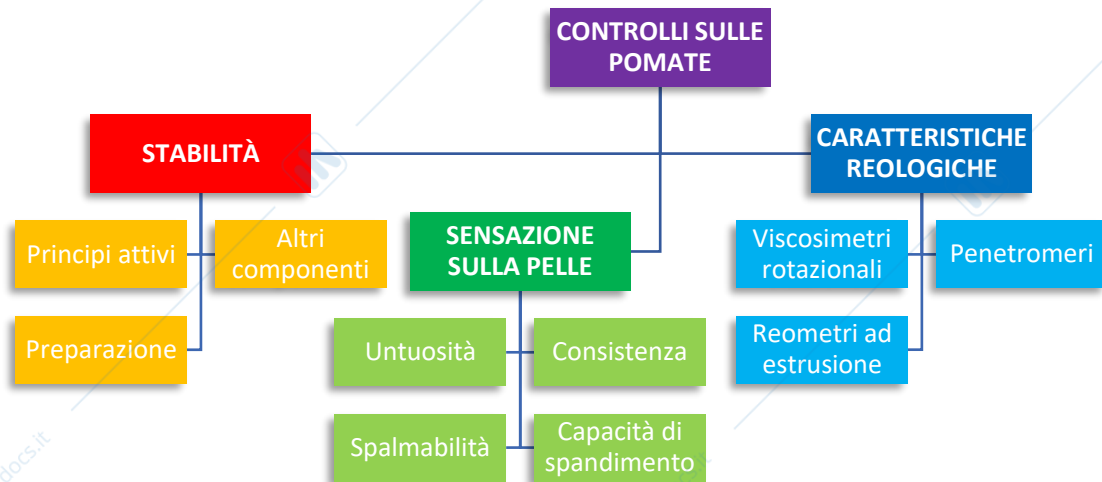
Sono presenti in una varietà molto ampia di misure adatte all'uso previsto oppure in fogli più grandi da tagliare prima dell'uso.

Aderiscono saldamente alla pelle applicando una lieve pressione e possono essere tolti senza causare danni apprezzabili alla pelle o il distacco della preparazione dallo strato esterno di supporto.

Sebbene ricordino i cerotti transdermici non si tratta della stessa formulazione poiché, in questo caso, non è operato un rilascio controllato del farmaco dalla preparazione.

### **Controlli sulle pomate**

I controlli operabili sulle pomate indagano essenzialmente tre aspetti delle stesse: stabilità, caratteristiche reologiche e sensazione sulla pelle.



L'analisi condotta tramite *penetrometro* permette di indagare la consistenza della crema, proprietà intermedia tra viscosità e densità: il test è condotto facendo scorrere un cuneo in acciaio all'interno di un fluido.

Altri test riguardano la sensazione del prodotto sulla pelle, come la spalmabilità o la tendenza allo spandimento.

Questo test è condotto ponendo sopra una lastra di vetro una specifica quantità di pomata e poi ponendo sopra ad essa un'ulteriore lastra di vetro e contrappesi in grado di pressare la sostanza: il test risulta superato se il prodotto riesce a espandersi oltre ad un certo valore entro 10 secondi.

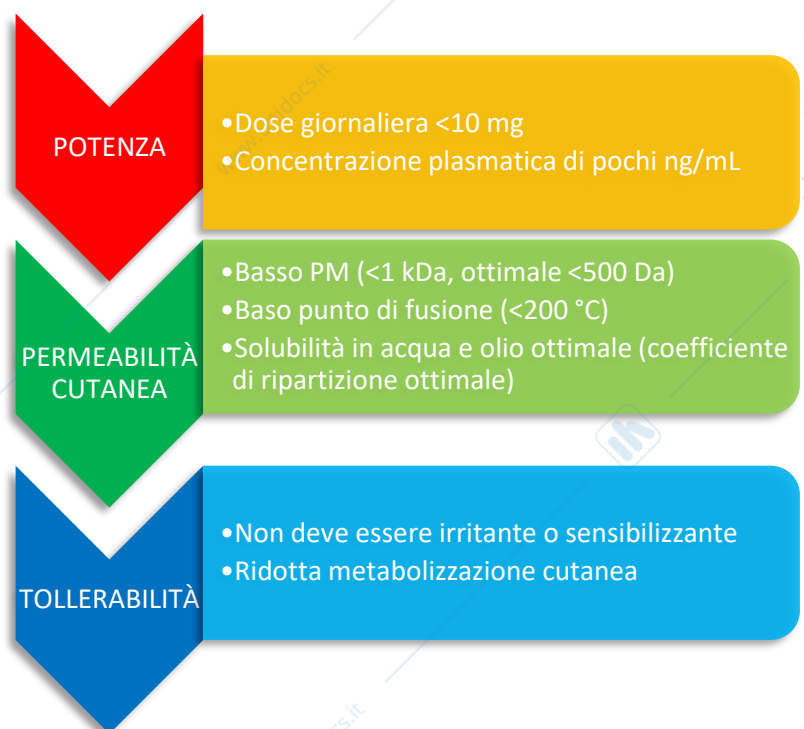
### SOMMINISTRAZIONE TRANSDERMICA

Un principio attivo usato a livello transdermico deve rispondere a diverse necessità affinché possa essere utilizzato correttamente. La prima necessità da valutare è l'emivita dell'attivo: è necessaria un'azione di assorbimento ed accumulo nell'organismo oppure un rilascio controllato nel tempo del farmaco?

Nel primo caso saranno necessari farmaci ad emivita molto lunga, in caso contrario servono farmaci a breve emivita.

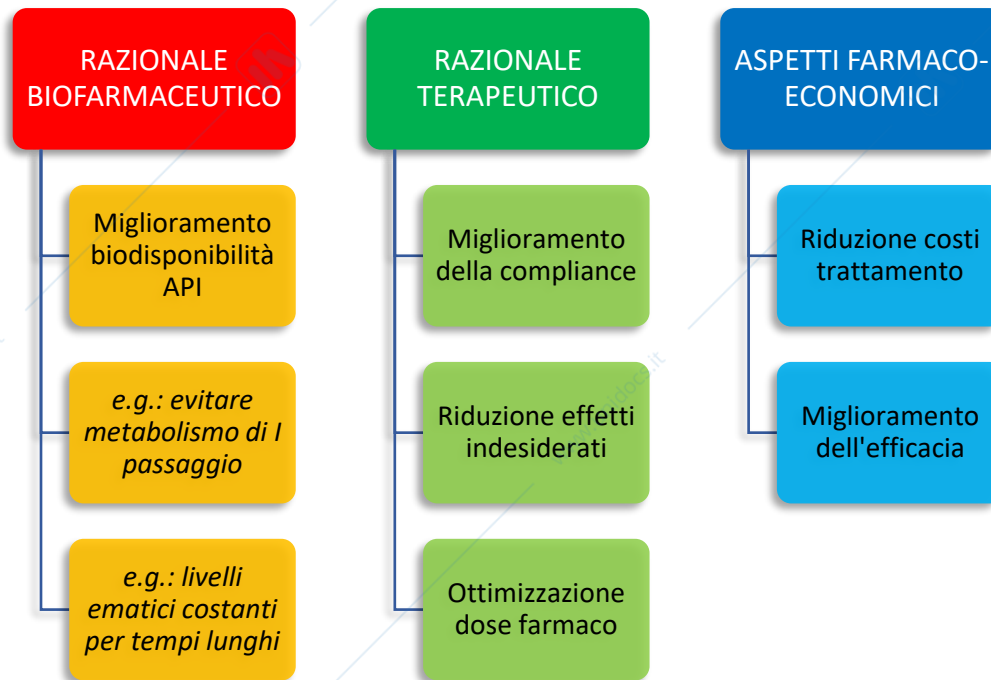
In linea generale è possibile razionalizzare le caratteristiche di un buon candidato API secondo la potenza, permeabilità e tolleranza.

In secondo luogo, è opportuno valutare se il farmaco è in grado di permeare



correttamente la cute e produrre gli effetti terapeutici desiderati, andando ad agire sulle proprietà di barriera dello strato corneo attraverso diverse tecniche.

Gli aspetti che propendono a favore di una preparazione per la somministrazione transdermica sono numerosi e coinvolgono diversi aspetti:



### Cerotti transdermici

Sono preparazioni farmaceutiche flessibili di varie dimensioni, contenenti uno o più principi attivi, da applicare sulla pelle integra per rilasciare i principi attivi alla circolazione sistemica dopo aver attraversato la barriera cutanea.

Sono generalmente costituiti da una *protezione esterna* che fa da supporto alla preparazione contenente eccipienti e principi attivi: la superficie di rilascio è protetta da una copertura, rimossa precedentemente all'applicazione cutanea.

La protezione esterna è un foglio impermeabile agli API (generalmente anche all'acqua) che mostra funzioni sia di sostegno che di protezione per la preparazione. Può essere delle stesse dimensioni del cerotto oppure più grande ma, in tal caso, i bordi esterni devono contenere adesivi per pressione che assicurino l'adesione del foglio alla pelle.

La preparazione contiene sia gli attivi che eccipienti come stabilizzanti, solubilizzanti o *sostanze destinate a modificare la velocità di rilascio o ad aumentare l'assorbimento transdermico*: queste sostanze sono principalmente deputate a modificare la permeabilità dello strato corneo.

La preparazione può essere costituita da una *matrice* monostrato o multistrato, solida o semisolida: in quest'ultimo caso, è la composizione e la struttura della matrice stessa che regola il rilascio del farmaco nell'organismo.

La matrice stessa può contenere gli adesivi necessari all'adesione con la cute oppure essere sostituita completamente da un *serbatoio semisolido* e una specifica membrana.

La membrana servirà a regolare il flusso di farmaco e la diffusione degli attivi: le sostanze adesive possono essere applicate a tutte le parti della membrana, ad alcune di esse o ai bordi della stessa a livello della copertura esterna.

Quando il cerotto transdermico è applicato sulla pelle asciutta, integra e pulita, riesce a aderire perfettamente per lieve pressione e, alla sua rimozione, non provoca danno apprezzabile alla pelle o il distacco della preparazione dalla protezione esterna.

I cerotti transdermici non devono essere in alcun caso irritanti o sensibilizzanti per la pelle, anche dopo ripetute applicazioni e sono generalmente commercializzati in confezionamento singolo in sacchetti sigillati.

I cerotti transdermici presentano sia numerosi vantaggi che svantaggi che devono essere valutati per migliorare il profilo terapeutico.

I farmaci che risultano essere ottimi candidati per la somministrazione transdermica sono:

- a. Farmaci che, per via orale, danno luogo a:
  - Irritazione gastrointestinale;
  - Decomposizione per metabolismo epatico;
  - Formazione di metaboliti causa di effetti collaterali;
- b. Farmaci che danno luogo ad un tempo di emivita corto e necessitano di ripetute somministrazioni.

Non risultano invece idonei:

- a. Farmaci che necessitano di dosi elevate ed un'azione immediata;
- b. Farmaci o formulazioni che irritano o sensibilizzano la cute;
- c. Farmaci con rilevante metabolismo cutaneo;
- d. Farmaci con caratteristiche chimico-fisiche tali da non permeare la cute per diffusione.

L'alterazione delle proprietà di barriera dello strato corneo può avvenire sia con mezzi chimici (promotori della permeazione) che fisici (*ionoforesi e sonoforesi*).

I promotori della permeazione vanno ad alterare la struttura dello strato corneo: una tecnica utilizzata è quella dell'*occlusione* dove, applicando una copertura sopra alla preparazione, si impedisce l'evaporazione dell'acqua dallo strato cutaneo, agevolando la penetrazione dell'attivo solubile in acqua nello strato corneo.

## VANTAGGI

- Assenza rischi della somministrazione endovenosa
- Mancata degradazione farmaco nel tratto G.I.
- Assenza metabolismo epatico 1° passaggio
- Somministrabilità di farmaci con I.T. ristretto
- Somministrabilità continua di farmaci con breve  $t_{1/2}$
- Buona compliance da parte del paziente

## SVANTAGGI

- Area di assorbimento limitata
- Solo farmaci con opportune caratteristiche chimico-fisiche
- Ritardo nel raggiungimento di concentrazioni plasmatiche ottimali
- Possibile irritazione locale
- Fenomeni di tolleranza

La *sonoforesi* sfrutta l'applicazione di un campo ultrasonico per facilitare lo spostamento del farmaco nella cute: si tratta di vibrazioni acustiche con frequenza superiore a 20kHz.

La *ionoforesi* sfrutta un principio simile utilizzando, al posto degli ultrasuoni, un campo elettrico: questo permette di creare delle vie di passaggio transitorio per aumentare la mobilità dei farmaci ionici attraverso la cute.

Un promotore ideale deve soddisfare alcune caratteristiche:

- a. *Farmacologicamente inerte, chimicamente e fisicamente compatibile con farmaci ed eccipienti;*
- b. *Atossico, non irritante, anallergico;*
- c. *Azione immediata e durata di effetto prevedibile e idonea;*
- d. *Dopo rimozione dalla pelle, il tessuto deve recuperare le funzioni di barriera in modo immediato e completo.*

Da un punto di vista chimico, l'alterazione delle vie polari può essere svolta rigonfiando la matrice proteica o alterandone la struttura. Quanto alla via lipidica, è possibile modificare la cristallinità o la viscosità.

A seconda delle caratteristiche della struttura, del meccanismo d'azione o del tipo di farmaco su cui esplicano l'attività, i promotori sono suddivisi in *solventi*, *tensioattivi*, *composti vari*.

I *tensioattivi* mostrano un effetto dose-dipendente: a basse concentrazioni il trasporto attraverso la cute migliora, mentre a dosi maggiori si ha la formazione di micelle e si inverte l'effetto. Possono essere *anionici* (come sodio dodecilsolfato, irritante) o *cationici*: questi ultimi sono molto irritanti, a differenza delle ammine alchiliche a lunga catena che sembrano agire come carrier di farmaci ionici attraverso la cute con decisamente minori effetti collaterali.

Esistono anche tensioattivi *non ionici* che sono meno irritanti e comprendono esteri ed eteri alchilici poliossietilanti ed esteri parziali del sorbitolo (*Tween*) che agiscono estraendo alcuni componenti della membrana ed aumentandone la fluidità.

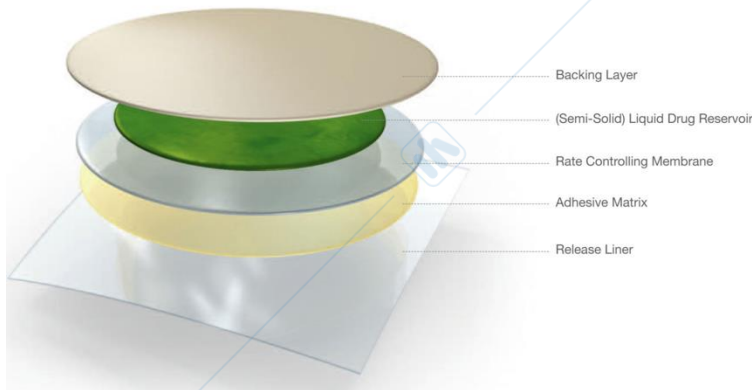
Nei *composti vari* rientrano i terpeni e gli oli essenziali, responsabili della rottura della struttura lipidica dello strato corneo e dell'aumento del coefficiente di diffusione dei farmaci nella membrana.

Hanno un sinergismo con il glicole propilenico che sembra facilitare la ripartizione dei terpeni nello strato corneo.

### **Sistemi Terapeutici Transdermici (TTS)**

Si tratta di strutture multi-lamellari composte da vari elementi ben differenziati e con specifiche funzioni. I TTS in commercio possono essere classificati in tre categorie: *sistemi reservoir*, *sistemi a matrice*, *sistemi "farmaco nell'adesivo"*.

### Sistemi reservoir



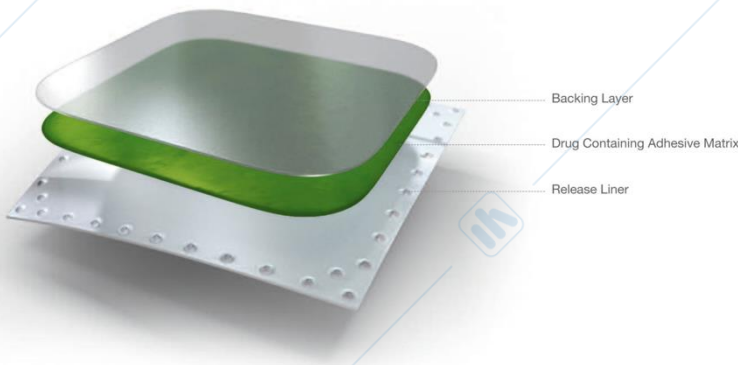
I *sistemi reservoir* sono sistemi dove la membrana polimerica rappresenta la struttura che regola la velocità di cessione del farmaco nell'organismo.

Il deposito di farmaco (reservoir, in forma liquida o semisolida) è totalmente incapsulato in un compartimento racchiuso tra il backing protettivo e la membrana stessa, a sua volta adesa alla cute per mezzo di adesivo: il film di

protezione dell'adesivo è poi rimosso prima dell'applicazione.

### Sistemi "farmaco nell'adesivo"

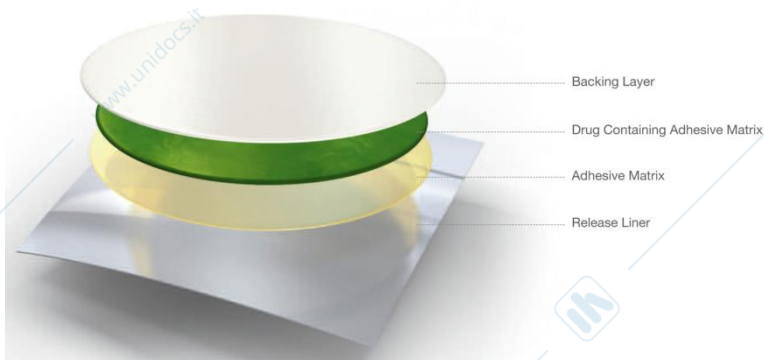
I *sistemi "farmaco nell'adesivo"* sono preparati disperdendo il farmaco -e l'eventuale promotore di permeazione- nel polimero adesivo e spalmato per stampaggio con solvente (*solvent coating*) o fusione a caldo su un backing piatto impermeabile. Sulla superficie superiore viene posizionato il film protettivo dell'adesivo da rimuovere prima dell'uso e la velocità di rilascio del farmaco è strettamente legata dalla diffusione del farmaco nell'adesivo.



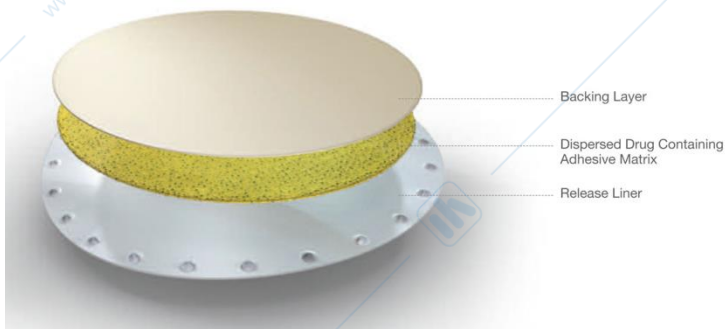
### Sistemi a matrice

Il farmaco è disperso omogeneamente in una matrice polimerica idrofila o lipofila (a seconda delle caratteristiche chimico-fisiche dello stesso).

La matrice è stampata e fissata ad un supporto metallico-plastico impermeabile e l'adesivo è disposto ad anello attorno alla matrice che, al momento dell'uso, si trova a contatto diretto con la cute.



### Cerotto transdermico con micro-riserva



È una via di mezzo tra i sistemi di tipo reservoir e quelli a matrice: la riserva di farmaco è realizzata sospendendo prima il farmaco solido in una soluzione acquosa di un polimero e, poi, disperdendo la sospensione stessa in maniera omogenea in un polimero lipofilo.

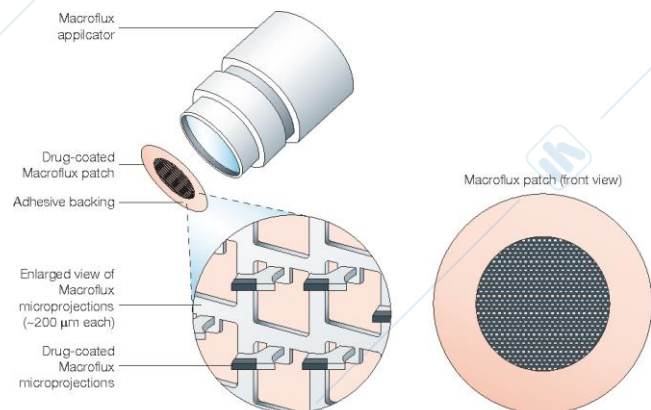
### Microiniezione

È una tecnica di somministrazione transdermica condotta tramite l'applicazione cutanea di microaghi, formazioni rigide o semirigide, solide o cave, in grado di perforare gli strati cutanei creando vie di penetrazione supplementari per i farmaci: è possibile avere singole unità o una serie di microaghi da applicare a sistemi transdermici tradizionali.

### Macroflux

Si tratta di un sistema a microaghi per il rilascio transdermico di farmaci biologici in modo controllato e riproducibile, ottimizzando la biodisponibilità e l'efficacia: il tutto senza significativo disagio per il paziente.

Il sistema è caratterizzato da una serie di micropunte piramidali ottenute da una lamina in titanio (240 micropunte per  $\text{cm}^2$ ): le punte sono fissate su un supporto adesivo mentre il farmaco è applicato, tramite tecniche specifiche, sulla punta delle singole microproiezioni.



Quando il cerotto è applicato sulla pelle, le microproiezioni penetrano attraverso lo strato di barriera della pelle nell'epidermide: il farmaco è assorbito dai capillari per distribuzione sistemica e la velocità di assorbimento è promossa dall'elevata concentrazione locale di farmaco attorno alle micropunte.

### Saggi di controllo F.U.

Le formulazioni a rilascio transdermico soddisfano al *Saggio per l'uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica, tipo C*: la preparazione soddisfa al saggio se il contenuto medio di dieci unità è compreso tra il 90-110% del contenuto indicato in etichetta e se il contenuto individuale di ciascuna unità è compreso tra il 75-125% del contenuto medio.

Queste preparazioni devono anche soddisfare al *Saggio di dissoluzione per cerotti transdermici*: è utilizzabile lo stesso metodo utilizzato per le forme solide ed è usato per determinare la velocità di dissoluzione dei principi attivi contenuti nei cerotti.

Per questo saggio è possibile applicare uno tra:

- *Metodo dell'apparecchio a disco;*
- *Metodo della cella;*
- *Metodo del cilindro rotante.*

### **PREPARAZIONI PARENTERALI**

Le vie di somministrazione parenterale sono molte:

- Via intramuscolare: usata per iniezione di soluzioni, sospensioni o emulsioni di quasi tutti i farmaci nella massa muscolare striata. Il volume massimo iniettabile è 5 mL;
- Via endovenosa: si tratta di una iniezione diretta nel torrente sanguigno per ottenere una risposta immediata o nel caso di somministrazione di farmaci irritanti per i tessuti. La velocità di introduzione deve essere bassa e può essere variata per modulare la risposta terapeutica;
- Via intracardiaca: in caso di urgenza assoluta per la somministrazione di adrenalina;
- Via intrarticolare: somministrazione di farmaci ad azione antinfiammatoria in caso di artrite;
- Via intradermica: spesso usata in caso di test allergologici;
- Via intrarteriosa: usata in caso di somministrazione di mezzi di contrasto a scopo diagnostico;
- Via intratecale: utilizzata in caso di anestesia spinale o per somministrare farmaci che non passano la BEE;
- Via intraoculare: per farmaci agenti sul segmento posteriore dell'occhio.

Una preparazione parenterale è una preparazione sterile destinata alla somministrazione per iniezione, infusione o impianto nel corpo umano o animale.

La F.U. classifica queste preparazioni in:

- Preparazioni iniettabili (volume inferiore a 20 mL);
- Preparazioni per infusione (volume superiore a 50 mL);
- Polveri per preparazioni iniettabili e infusioni;
- Gel per preparazioni iniettabili;
- Impianti.

Il loro utilizzo presenta sia numerosi vantaggi che svantaggi, tra cui:

VANTAGGI	SVANTAGGI
Elevatissima biodisponibilità	Alti costi di produzione
Risposta rapida	Reazioni avverse
Risposta riproducibile e controllabile	Bassa compliance
Bypass del tratto GI	

I veicoli utilizzati per l'allestimento di queste preparazioni sono essenzialmente suddivisi in tre grandi gruppi: *acqua, oli e altri veicoli.*

- **Acqua per preparazioni iniettabili:** è ottenuta per distillazione dell'acqua depurata. È sterile e apirogena, a pH 6.8-7.0 e, dopo essere mantenuta in costante ricircolo a 70 °C, viene confezionata e distribuita nelle farmacie per tutti gli utilizzi che necessitano di acqua sterile;
- **Oli per preparazioni iniettabili:** si tratta di oli e quindi, facilmente metabolizzati e resistenti all'irrancidimento (olio di mais, arachidi, sesamo, ecc...). La F.U. specifica che debbano avere *indice di acidità* inferiore a 0.5, *indice di perossidi* inferiore a 5 e concentrazione di acqua inferiore allo 0,3%;
- **Altri veicoli:** esistono altri veicoli miscibili con acqua in caso di somministrazione di farmaci insolubili (PEG 400/600, PG, glicerolo, etanolo).

### **Sostanze coadiuvanti**

Alla preparazione è possibile aggiungere una serie di sostanze che permettano un miglior profilo terapeutico nel caso di somministrazione del farmaco.

Sono suddivisi a seconda dell'azione che esercitano:

- **Anestetici locali:** come lidocaina e alcool benzilico per ridurre il dolore dovuto alla somministrazione;
- **Risposta ai fenomeni ossidativi:** si ricordano chelanti, antiossidanti e sinergici di antiossidanti;
- **Conservanti:**
- **Isotonicizzanti:**
- **Sospendenti:**
- **Aumento della massa:** aggiunta di agenti di supporto per polveri liofilizzate;
- **Isidria:** aggiunta di tamponi per mantenere il livello di pH stabile a 7.3-7.5.

Quanto ai conservanti, sono una categoria particolarmente rappresentata che varia la sua azione mostrando letalità differenti in tempi distinti verso *spore di muffe*, *Staph.aureus* e *Ps.psycocyanea*.

Opportuni antibatterici possono essere aggiunti a preparazioni multidose o a preparazioni acquose preparate in ambiente asettico e non sterilizzabili nel contenitore finale: questo è possibile solo in caso di formulazioni di volume superiore a 15 mL o per preparazioni destinate all'iniezione intraoculare, intracardiaca o per iniezione nel liquido cefalorachidiano.

### **Emulsioni per uso parenterale**

Le emulsioni sono formulazioni molto rare perché esiste solo un ristretto numero di emulsionanti adatti (e.g. lectina e fosfatidilcolina), per la loro termolabilità e la necessità di avere goccioline di dimensioni inferiori al micron per evitare la formazione di emboli.

### **Sospensioni per uso parenterale**

Sono utilizzate solo per via intramuscolare ed è necessaria una preventiva valutazione delle dimensioni delle particelle sospese, delle caratteristiche teologiche e la tensione superficiale: questo permette di garantire stabilità, siringabilità e iniettabilità.

### **Polveri per preparazioni iniettabili**

Si tratta di farmaci poco stabili in soluzione acquosa e, quindi, commercializzati come polveri essiccate da sciogliere estemporaneamente con acqua per preparazioni iniettabili.

Queste polveri sono ottenibili tramite diverse tecniche:

- **Cristallizzazione sterile**: il farmaco è disciolto in opportuno solvente e precipitato per aggiunta di un solvente non miscibile, cui seguono filtrazione ed essiccamento. All'economia del sistema sono però affiancati grande facilità di inquinamento e variabilità nella densità della polvere;
- **Spray-drying**: il farmaco in soluzione è nebulizzato in corrente d'aria. È un metodo economico che garantisce uniformità delle polveri e basse probabilità di inquinamento: l'utilizzo del calore non ne permette l'uso con API termolabili;
- **Liofilizzazione**: processo che avviene a bassissime temperature e in condizioni di vuoto spinto, in modo tale che l'acqua contenuta nel prodotto si trasformi in ghiaccio e sublimi passando dallo stato solido al vapore. Si ha una fase di congelamento, una fase di essiccazione primaria e una di essiccazione secondaria: liofilizzare un prodotto significa renderlo *liofilo*, caratteristica non del processo produttivo ma delle caratteristiche fisiche del prodotto finale (solido altamente poroso ad elevatissima superficie specifica). Il prodotto ottenuto è rapidamente solubile in acqua.

La liofilizzazione permette una serie di vantaggi importanti come la possibilità di essiccare sostanze termolabili, l'eliminazione di schiuma o bolle, la formazione di un solido poroso (volume apparente paragonabile a quello della soluzione di partenza) che si scioglie all'occorrenza con grande rapidità. Permette inoltre di evitare fenomeni di coagulazione ottenendo un prodotto resistente all'inquinamento batterico e ai cambiamenti enzimatici: è tuttavia un procedimento molto costoso che è operabile solo in presenza di acqua.

### **Saggi F.U. per preparazioni iniettabili**

Le preparazioni iniettabili soddisfano a numerosi saggi, tra cui:

- **Contaminazione particellare**: occorre far distinzione tra le particelle visibili o non visibili (dimensioni superiori o inferiori a 50  $\mu\text{m}$ ).
  - ***Particelle non visibili***: possono essere individuate per intercettazione di un raggio luminoso o per conta al microscopio;
  - ***Particelle visibili***: esecuzione della "sperlatura", operazione in grado di individuare eventuali particelle estranee all'interno delle fiale (soprattutto frammenti di vetro, fibre, ecc...) per osservazione diretta dell'operatore;
- **Verifica dell'assenza di pirogeni**: si tratta di sostanze derivate dalla decomposizione e dal metabolismo di organismi non patogeni, capaci di provocare reazioni febbrili. A volte la F.U. prescrive il saggio sebbene, in caso di saggio per endotossine batteriche negativo, non risulti necessario: le endotossine sono molto più grandi e contengono il pirogeno quindi, mancando uno, manca anche l'altro.

Il saggio è eseguito somministrando un campione di soluzione sterile della sostanza da esaminare per via endovenosa a batterie di tre conigli: essendo un animale particolarmente sensibile, in caso di presenza di pirogeni si osserva un sensibile aumento

della temperatura.

Il saggio è positivo se almeno due conigli su tre mostrano ipertermia, negativo in caso di assenza totale e dubbio nell'ipotesi di un solo caso: sono sempre utilizzate più batterie per avere dati certi;

- **Test per le endotossine batteriche:** le endotossine batteriche sono sostanze lipopolisaccaridiche ad alto PM derivate dall'autolisi della parete batterica dei Gram- che, se inoculate nell'organismo, possono provocare seri danni. Il test è condotto tramite esposizione della soluzione in esame al *lisato di amebociti di Limulus polyphemus*: in caso di presenza di endotossine, si assiste alla gelificazione dello stesso. Oltre al test di gelificazione è possibile condurre un simile test con tecnica turbidimetrica (sviluppo di torbidità) oppure tramite tecnica cromogena (cambio di colore). Le quantità massime consentite in Unione Europea sono 0,2 UE/kg/h per le preparazioni destinate alla somministrazione intratecale e 5 UE/kg/h per tutte le altre;
- **Sterilità:** il saggio va ad indagare la presenza di muffe, batteri o funghi tramite la tecnica della filtrazione su membrana o per inoculazione diretta del terreno di coltura.
  - **Filtrazione su membrana:** la soluzione è filtrata su membrana con maglie inferiori a 0,45 µm, certificate nel trattenere i microrganismi. La membrana viene poi messa in incubazione in appositi terreni per almeno 14 giorni, valutando le eventuali colonie presenti;
  - **Inoculazione diretta del terreno di coltura:** il prodotto è disseminato su un terreno di coltura in rapporto 1:10 e incubato per almeno 14 giorni, verificando lo stato delle eventuali colonie sviluppatesi;
- **Saggio del volume estraibile:** è applicato su infusioni endovenose e preparazioni iniettabili. Il volume di riempimento del contenitore deve essere leggermente superiore a quello inscritto in etichetta per consentire l'estrazione e la somministrazione del volume dichiarato: allo stesso tempo, l'eccesso non deve essere tale da rappresentare un rischio qualora tutto il contenuto fosse somministrato.

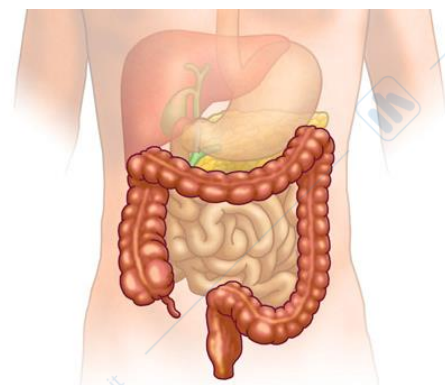
Gli altri saggi cui sottoporre queste preparazioni sono il *Saggio per l'uniformità di massa* e il *Saggio per l'uniformità di contenuto* per polveri per preparazioni iniettabili e il *Saggio di uniformità di contenuto* per le preparazioni iniettabili.

### **PREPARAZIONI RETTALI**

Si tratta di forme farmaceutica di consistenza solida o molle, destinate all'introduzione rettale, vaginale o uretrale.

Il retto ha una lunghezza di circa 15 cm e una superficie di 300 cm<sup>2</sup>, è normalmente vuoto ad eccezione di una piccola quantità di muco (2-3 mL) con pH e un potere tamponante simile a quello ematico.

Il retto è un ambiente statico e caratterizzato dall'assenza di motilità mentre la mucosa, invece, risulta priva sia di villi che microvilli.



La regione sottomucosa rettale è ricca di vasi linfatici e sanguigni, i cui vasi sono formati da tre rami, vena emorroidale inferiore, media e superiore: mentre le prime due conducono al circolo generale, la seconda conduce al fegato.

L'ampolla rettale contiene un liquido a  $\text{pH} \approx 7,2$  che non ha potere tamponante e che è soggetto ad oscillazioni a seconda del medicamento introdotto.

La via rettale tende ad essere utilizzata per diversi scopi, tra cui:

- *Svolgere un effetto locale*: trattamento di emorroidi, infiammazioni ed infezioni della mucosa rettale;
- *Stimolare la defecazione*: sia per azione meccanica che per leggera irritazione locale;
- *Ottenere un effetto sistemico*: azione di antipiretici, antiasmatici, antinausea, analgesici;
- *Per scopi diagnostici*: introduzioni di clismi radio-opachi al bario per diagnosi di patologie intestinali.

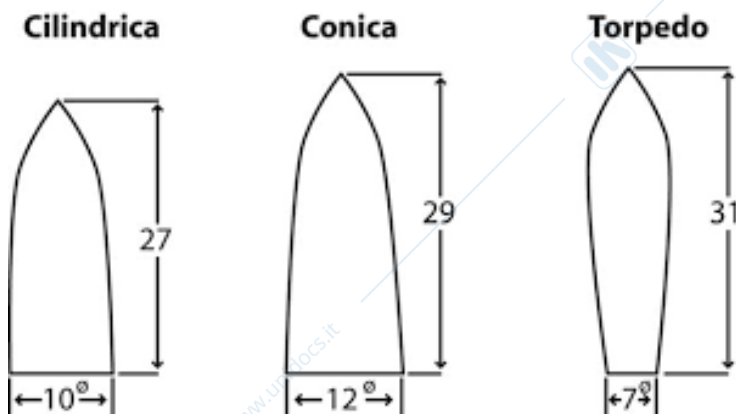
È una via che presenta sia numerosi vantaggi che svantaggi:

VANTAGGI	SVANTAGGI
Possibilità di evitare metabolismo 1° passaggio e rapido effetto sistemico	Possibile espulsione, scarsa tollerabilità soggettiva
Assorbimento dei farmaci dal sistema linfatico	Modesta area di assorbimento e modesto contenuto di liquido
Somministrabilità di farmaci irritanti per la mucosa gastrica o inattivati a livello G.I.	Scarsa accettabilità
Somministrabilità anche in caso di impedimento della via orale (anziani, bambini, pazienti non coscienti, ecc...)	Da evitare se mucosa rettale lesionata per possibile ingresso massiccio nel torrente circolatorio
Somministrabilità anche con vomito	Elevati costi di produzione

Tra le forme farmaceutiche somministrabili per via rettale si ricordano:

- Soluzioni e sospensioni: clisteri;
- Forme farmaceutiche solide: supposte e capsule rettali molli;
- Forme farmaceutiche semisolide: gel, unguenti, schiume.

### Supposte



Sono forme farmaceutiche solide a dose singola, costituite da uno o più principi attivi disciolti, sospesi o emulsionati in eccipienti che danno alla preparazione la forma adatta alla corretta introduzione nel retto: qui l'eccipiente cede il principio attivo per fusione, dissoluzione o dispersione nelle secrezioni presenti.

Il contenuto in principio attivo può variare da 0,1-40%: le supposte per adulti pesano circa 3 g, quelle per bambini circa 1 g.

Gli eccipienti utilizzati possono essere di diverso tipo:

- **Eccipienti lipofili**: di origine naturale o semisintetica come burro di cacao e gliceridi semisintetici solidi che devono fondere alla temperatura corporea per rilasciare il farmaco. Il burro di cacao è sostituibile da miscele di trigliceridi, digliceridi e monogliceridi ottenuti per transesterificazione di grassi naturali o per esterificazione di acidi grassi di origine naturale;
- **Eccipienti idrosolubili**: possono fondere ad una temperatura superiore di quella rettale ma si devono sciogliere o disperdere nel muco presente. Si ricordano glicerina stearato, polietilenglicoli solidi, ecc...
- **Eccipienti idrodispersibili**: tramite l'azione di tensioattivi.

Quanto agli eccipienti, essi non devono essere irritanti per le mucose, devono essere stabili nel tempo, compatibili con i principi attivi e risultare solidi per temperature attorno ai 37 °C: l'intervallo tra punto di fusione e solidificazione deve essere ristretto.

Devono mostrare un appropriato grado di contrazione di volume nel raffreddamento e l'eccipiente fuso deve avere una appropriata viscosità.

#### Preparazione di supposte

Le supposte sono preparabili *per compressione (a freddo)* o *per fusione (a caldo)*, sebbene la seconda procedura risulti essere quella più comunemente utilizzata al momento.

L'eccipiente è portato ad una opportuna temperatura e fuso, il principio attivo è disperso o disciolto al suo interno ed il liquido è trasferito in appositi stampi per il raffreddamento e solidificazione.



#### Ovuli o capsule vaginali

È una forma farmaceutica destinata a svolgere un'azione locale all'interno della mucosa vaginale e dell'utero: la ricca vascolarizzazione della relativa mucosa permette un certo assorbimento del farmaco.

Gli eccipienti utilizzati per queste preparazioni devono consentire una cessione del farmaco in maniera lenta e continua in modo da mantenere, sulla mucosa interessata, una concentrazione costante per il tempo adeguato ad esercitare l'effetto terapeutico richiesto.

Un eccipiente classico per queste formulazioni è la *gelatina glicerinata*.

#### Saggi F.U.

Queste preparazioni soddisfano al *Saggio per l'uniformità di massa*, al *Saggio per l'uniformità di contenuto*, al *Saggio per la massa o volume rilasciabile* (N.B.: test abolito!) e al *Saggio per la dissoluzione*.



Il test per la dissoluzione è condotto in appositi cilindri rotanti immersi in un bagno termostato.

I cilindri contengono due dischi forati di diametro pressoché identico al cilindro stesso, trattenuti in posizione da tre ganci, e contenenti ciascuno un singolo campione da analizzare.

Le condizioni di rotazione e temperatura, oltre al liquido da utilizzare sono personalizzabili dall'utente a seconda del tipo di indagine da condurre.