

TECNOLOGIA FARMACEUTICA

Cosa è la tecnologia farmaceutica?

La tecnologia farmaceutica è la materia che studia da tanti punti di vista, ovvero **teorico, pratico e normativo** come trasformare un principio attivo/farmaco/medicinale in un medicinale finito, forma farmaceutica che possa essere assunta dal paziente. La trasformazione ha bisogno di una serie di conoscenze chimico, fisico etc che conoscere il principio attivo e conoscere una serie di procedure che trasformino un principio attivo in un medicinale.

Il corso è diviso in due moduli ed è propedeutico per la comprensione degli esami del prossimo anno (fabbricazione industriale dei medicinali, tecnologia e legislazione farmaceutiche, sistemi farmaceutici a rilascio modificato).

Fabbricazione industriale dei medicinali: come l'industria produce i farmaci.

A cosa serve la tecnologia farmaceutica?

Serve ad acquisire le conoscenze teoriche sulle varie forme farmaceutiche, ossia tutte le conoscenze per trasformare un farmaco nella **forma farmaceutica finita del medicinale**.

La forma farmaceutica viene formulata (scegliere cosa contiene il farmaco) e prodotta, l'esame verte su entrambe le fasi. Si verterà anche sui controlli che al termine, sia il farmacista che l'industria deve effettuare per andare a vedere se il prodotto è di qualità.

Ci sono 3 cardini fra le caratteristiche che un medicinale deve avere: **Qualità, sicurezza ed efficacia**.

Un medicina, per poter funzionare deve essere di qualità, se non lo è non può garantire l'efficacia o la sicurezza stessa del farmaco; quindi i controlli di sicurezza farmaceutici servono per garantire queste tre caratteristiche.

Organizzazione del corso:

Il corso è di 7 CFU (56 ore) suddiviso in due moduli:

MODULO 1: Prof.ssa Nadia Passerini (32 ore)

MODULO 2: Prof.ssa Beatrice Albertini (24 ore)

Programma:

Modulo 1

1. Medicinale e forma farmaceutica :
2. Principi generali di Biofarmaceutica
3. Forme farmaceutiche solide

Modulo 2

1. Preparazioni liquide
2. Fenomeni interfacciali
3. Sistemi dispersi

Esame:

L'esame di fine corso mira a valutare il raggiungimento delle conoscenze relative agli aspetti formulativi e preparativi che portano alla trasformazione di una molecola attiva in una forma farmaceutica che ne permette la somministrazione al paziente.

La verifica dell'apprendimento avviene attraverso un'unica prova orale, ogni parte ha il suo orale con le due professoresse.

Cosa è la tecnologia farmaceutica?

Materia che si occupa di trasformare una molecola attiva (API= Active Pharmaceutical Ingredient) o detta forma di dosaggio è il medicinale che può essere assunto o dall'uomo o dall'animale.

Si deve scegliere la modalità di assunzione adatta e della dose adatta, affinché il medicinale funzioni, è necessario che venga formulato e prodotto in modo corretto.

Cosa è il medicinale?

Medicinale, farmaco, molecola farmacologicamente attiva, principio attivo, API (Active Pharmaceutical Ingredient).

Ci risponde alla domanda il testo di riferimento ossia il Decreto Legislativo 219/2006 (numero decreto/anno di pubblicazione), che è un'attuazione della direttiva 2001/83/CE (anno di pub/numero/comunità europea)), cioè l'attuazione delle leggi approvate dall'unione europea relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano.

Questa direttiva è utile per introdurre la definizione data dalla direttiva:^[1]

«Prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «medicinale»:

- 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; quindi una sostanza che sulla confezione dichiara di curare, correggere etc sull'uomo.
- 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;»

Il punto importante di questa dichiarazione è “presentata come avente”, per includere anche i medicinali omeopatici, considerati medicinali ma non hanno dimostrazione di un effettiva cura sull'uomo.

I medicinali omeopatici vengono definiti medicinali grazie all'etichetta che definisce l'azione curativa.

La ragione per cui viene principalmente integrata questa definizione è perchè maggiormente come in Spagna e in Francia avviene un grande uso degli omeopatici quindi come compromesso europeo.

Si definisce medicinale quindi sia il principio attivo che la forma farmaceutica finita.

La forma farmaceutica oltre al principio attivo ha bisogno di altri componenti chiamati:

Eccipiente (Definizione Pharm Eur):

Qualsiasi componente, oltre all'API, presente in una preparazione farmaceutica o utilizzata per la sua fabbricazione. La motivazione dell'utilizzo di eccipienti può essere varia, come ad esempio per poter aumentare il volume del farmaco finito, oppure per stabilizzare il farmaco stesso.

Tutti gli eccipienti devono avere un requisito principale:

- **GRAS:** Generally Recognized As Safe, sulla base di tests farmaco-tossicologici.

Parentesi aperta dalla prof per dire che non è poi sempre così:

Per tantissimi anni si è utilizzato il biossido di titanio, l'anno scorso è stato vietato l'utilizzo nei prodotti medicinali, nonostante fosse stato riconosciuto come sicuro, si è scoperto che non lo era così tanto, rip.

A seconda della tipologia di forma farmaceutica hanno dei nomi differenti:

- usati come vettori nelle preparazioni liquide si chiamano veicoli
- usati come vettori nelle preparazioni semisolide si chiamano basi.
- Gli altri sono detti genericamente eccipienti

Classificazione dei medicinali:

La classificazione può essere fatta in base:

- **Origine:** (luogo di preparazione o produzione)
- **Via di somministrazione:** orale, topica, etc
- **Forma fisica:** solido, liquido, semisolido
- **Modalità di liberazione dell'attivo:** come viene liberato dalla forma farmaceutica
- **Disciplina di dispensazione al pubblico:** ricetta o non ricetta o che tipo di ricetta
- **Prescrivibilità in Servizio Sanitario Nazionale:** chi paga il farmaco?

Tutti i medicinali sono controllati ma per esempio gli integratori, non vengono controllati.

È successo che gli integratori in pastiglia non servissero a nulla in quanto non venivano liberate perché formulate o prodotte in maniera sbagliata, quindi la sostanza contenuta non veniva liberata effettivamente nell'organismo.

Origine:

I medicinali possono essere prodotti o in farmacia o in industria,

a) **Allestiti** in farmacia (GALENICI):

Un medicinale fatto dal farmacista si dice allestito in farmacia, chiamati medicinali **gallenici**:

Galenica:

Parte della tecnologia farmaceutica che si occupa di allestire i medicinali in farmacia.

(Galen era un medico di un tot di tempo fa che fu il primo a scrivere delle procedure per la procedura per l'allestimento dei medicinali.

Fino a metà del secolo scorso, i medicinali venduti erano tutti prodotti in farmacia, ora in farmacia sono quasi tutti industriali, perché le industrie si sono sviluppate molto.

Ha ancora senso la galenica? Quando ha senso la galenica?

Adesso non sempre i medicinali industriali ci sono, per motivi di **carenza**, quindi il farmacista produce il medicinale così per compensare la mancanza di produzione di medicinale.

Un'altra motivazione è anche perché le persone possono essere **intolleranti** a eccipienti, quindi il farmacista può produrre il medicinale con degli eccipienti diversi, oppure per la **terapia personalizzata**, se il medico prescrive un dosaggio non presente negli standard industriali, quindi c'è bisogno di una produzione speciale per il paziente.

I medicinali allestiti in farmacia si dividono in due tipologie:

- **preparati** (o formule) **magistrali**, prescrizione dal medico e solo dopo il farmacista può preparare questo farmaco.
- **preparati** (o formule) **officinali**, vengono prodotte sempre perché la monografia di quel medicinale finito è presente in una farmacopea, fino a una produzione di 3000 grammi.

b) **Prodotti** dall'industria:

- medicinali (ex specialità medicinali),
- medicinali equivalenti (ex generici)
- medicinali di origine vegetale
- medicinali omeopatici

Cosa è una sostanza?

Dal Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219: CODICE DEI MEDICINALI PER USO UMANO

“Attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive direttive di modifica relative ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE”:

a) **prodotto medicinale o medicinale**

- 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologia, immunologia o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

b) **sostanza**: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

- 1) **umana**, come: il sangue umano e suoi derivati;
- 2) **animale**, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;
- 3) **vegetale**, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;
- 4) **chimica**, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

Il codice per i medicinali per uso umano non si applica a preparati officinali o magistrali dal farmacista.

Legislazione: Codice dei medicinali per uso umano e veterinario

• Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219: CODICE DEI MEDICINALI PER USO UMANO

“Attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive direttive di modifica relative ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE”:

Art. 1 – Definizioni:

- a) prodotto medicinale o medicinale,
 1. *ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;*
 2. *ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.*
- b) sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:
 1. *umana, come: il sangue umano e suoi derivati;*
 2. *animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;*
 3. *vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;*
 4. *chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;*
...omissis...

Art. 3. – Fattispecie escluse dalla disciplina

1. Le disposizioni del presente decreto non si applicano:
 - a. *ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, detti «formule magistrali», che restano disciplinati dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;*
 - b. *ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti «formule officinali», e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia.*

Il codice dei farmaci applicati all'uso umano che regola i farmaci prodotti dall'industria farmaceutica non è applicato all'uso magistrale e officinale.

Per quanto riguarda l'uso veterinario: Ogni specie animale invece ha caratteristiche diverse quindi ogni farmaco, per ogni animale, ha una formulazione diversa (per motivi prettamente anatomici).

La definizione per uso animale è in ogni caso uguale a quella umana:

• Decreto Legislativo 6 aprile 2006, n. 193: CODICE DEI MEDICINALI PER USO VETERINARIO

“Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari”

Art. 1. – Definizioni

Ai fini del presente decreto, si intende per:

1. Medicinale veterinario:
 - 1) *ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative e profilattiche delle malattie animali;*
 - 2) *ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere usata sull'animale o somministrata all'animale allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche mediante un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, oppure di stabilire una diagnosi medica;*
2. Sostanza: ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:
 - 1) *umana, come il sangue ed i suoi derivati;*
 - 2) *animale, come microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;*
 - 3) *vegetale, come microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;*
 - 4) *chimica, come elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;*

... omissis ...

Art. 3. Fattispecie escluse dalla disciplina

... omissis ...

a) Fatte salve le disposizioni relative alla detenzione, alla prescrizione, alla fornitura ed alla somministrazione dei medicinali veterinari, il presente decreto non si applica:

- 1) *ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione veterinaria destinata ad un determinato animale o ad un ristretto numero di animali, comunemente noti come formula magistrale;*
- 2) *ai medicinali preparati in farmacia in base alle prescrizioni della Farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente all'utente finale, comunemente noti come formula officinale.*

Il farmacista può quindi allestire preparazioni magistrali e officinali per uso animale.

Classificazione dei medicinali di origine industriale (medicinali e medicinali equivalenti)

La legge classifica come:

- **Medicinali (ex specialità medicinali)**

Medicinali protetti da brevetto messi in commercio con un nome fantasia (es. Aspirina) e in confezioni particolari che non possono essere modificate dal farmacista.

Necessitano di AP (Autorizzazione alla Produzione) e AIC (Autorizzazione Immissione in Commercio).

Le "specialità medicinali", sono state ridefinite medicinali, con lo scopo di evitare l'attribuzione di caratteristiche particolari al termine "specialità" (D.Lgs 219/2006).

- **Medicinali equivalenti (ex generici)**

I medicinali non più protetti da brevetto possono essere preparati e commercializzati, dopo aver ottenuto l'AIC, con la denominazione comune della sostanza (es. acido acetilsalicilico) o, in sua assenza, con la denominazione scientifica (es. acido o-idrossibenzoico) seguito dal nome del produttore.

L'art. 10 del D.Lgs 219/2006 definisce come medicinale generico "un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento (vale a dire di un medicinale che ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio) nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità".

Il termine "generico", si è dimostrato infelice in quanto percepito dal pubblico come un medicinale di qualità inferiore. Per questa ragione i prodotti "generici" sono stati ridefiniti "medicinali equivalenti" (L. 149 del 26 luglio 2005).

I farmaci di origine industriale quindi vengono classificati in:

- **Medicinali**
- **Medicinali equivalenti**

I medicinali sono protetti da brevetto, e fino a quando il principio attivo è protetto da esso, il medicinale può essere prodotto solo dall'azienda che detiene il brevetto.

- Anche quando il brevetto scade i farmaci prodotti dall'azienda che deteneva il brevetto si chiamano comunque "medicinali", e possono essere in ogni caso commercializzati con un nome di fantasia (per intenderci, la Bayer continua a chiamare l'acido acetilsalicilico "Aspirina" nonostante oggi non detenga più il brevetto).

Tuttavia, le altre aziende che producono acido acetilsalicilico (come equivalente) non lo possono chiamare "Aspirina", ma con un nome diverso.

Una volta i medicinali industriali erano classificati in:

- **Specialità medicinali**
- **Generici**

Oggi secondo la legge non è più così, seppur ancora oggi questi termini continuano ad essere utilizzati.

Si chiamavano "specialità medicinali" in quanto il termine specialità, contrapposto a "generici" faceva pensare al consumatore che i primi erano meglio dei secondi (proprio per questo oggi questa classificazione è stata abbandonata).

Gli equivalenti contengono quindi il principio attivo non coperto da brevetto, in continuità con quanto detto prima. Dal punto di vista qualitativo medicinali ed equivalenti hanno la stessa qualità e sono regolamentati e autorizzati allo stesso modo (regolamentazione e autorizzazione verranno trattati in futuro nella parte di "Legislazione farmaceutica").

Per essere equivalente un medicinale deve avere la stessa composizione e qualità in termini di principio attivo, ma non solo, anche la stessa forma farmaceutica dell'originale.

Inoltre, per essere equivalente, dal punto di vista della biodisponibilità deve dimostrarsi uguale all'originale. Uguali qualità, quantità di principio attivo e forma farmaceutica rendono un medicinale "equivalente" letteralmente equivalente all'originale che precedentemente era coperto da brevetto.

Uno degli obblighi di un farmacista è comunicare al consumatore che per un medicinale esistono i rispettivi equivalenti rispetto all'originale.

L'unico caso dove questo non avviene è quando un certo farmaco viene specificatamente prescritto dal medico.

Classificazione dei medicinali di origine industriale (omeopatico e origine vegetale o fitoterapico)

Altra classificazione:

- **Medicinale omeopatico**

La legge considera medicinale omeopatico “*ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalla farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze*” (D.Lgs 219/2006).

Dal punto di vista della sicurezza i farmaci omeopatici sono uguali a quelli normali, dal punto di vista dell'efficacia sono inutili.

- **Medicinale di origine vegetale o fitoterapico**

La legge considera un medicinale di origine vegetale o fitoterapico "ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali" (D.Lgs 219/2006).

Come da nome quindi, questi medicinali contengono principi attivi di origine vegetale.

Classificazione dei farmaci in base alla via di somministrazione, alla forma fisica e alla modalità di liberazione del principio attivo

Nella Farmacopea la suddivisione viene fatta secondo la via di somministrazione:

- **Via di somministrazione**

E' la suddivisione delle forme di dosaggio presente in Farmacopea Italiana (FU XII Ed).

Alcune vie di somministrazione sono orale, parenterali (endovenosa, intramuscolare, ecc), transdermica, rettale, vaginale, inalatoria, oculare, ecc.

Altra classificazione (es. sciroppo liquido, pomata semisolida ecc.) è quella secondo la forma fisica:

- **Forma fisica**

In questo corso affronteremo gli argomenti in base alla forma fisica. La classificazione comprende le forme solide, semisolide, liquide, gassose.

Altra classificazione che prende in considerazione come il principio attivo viene liberato dalla forma farmaceutica (classificazione esclusivamente tecnologica):

- **Forme farmaceutiche a rilascio convenzionale**

Forme farmaceutiche per le quali il profilo del rilascio (e quindi l'assorbimento) del principio attivo dipende esclusivamente dalle caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo stesso e non dalle caratteristiche tecnologiche della formulazione (quindi non dalle caratteristiche formulative del prodotto finale).

Il principio attivo viene liberato con una velocità/cinetica dettata dalle caratteristiche di formulazione chimico/fisiche (vedremo più avanti come).

- **Forme farmaceutiche a rilascio modificato**

Definizione dalla FU XII Ed: “*Le forme farmaceutiche a rilascio modificato sono preparazioni in cui la velocità e/o il sito di rilascio del/dei principi attivi sono differenti da quelli di una forma farmaceutica convenzionale somministrata per la stessa via. Questa deliberata modifica si ottiene con uno speciale progetto di formulazione e/o metodo di produzione. Le forme farmaceutiche a rilascio modificato comprendono le forme a rilascio prolungato, a rilascio ritardato e a rilascio ripetuto*”.

In altre parole, sono quelle forme dove la velocità e/o il sito di rilascio del principio attivo sono diversi da quelli della forma farmaceutica convenzionale somministrata per stessa via.

Si ottengono studiando la formulazione (eccipienti specifici) e/o il modo in cui viene prodotto il medicinale:

- Ad esempio, possiamo fare una forma farmaceutica che venga liberata nell'intestino ma non nello stomaco (per trattare ad esempio una patologia nell'intestino). Il tecnologo studia quindi come il farmaco si possa comportare in questo modo (un esempio sono le compresse gastroresistenti filmate da una sostanza che si degrada solo a pH basico e non acido).

Come indicato anche dalla Farmacopea, le forme farmaceutiche a rilascio modificato sono classificate in formulazioni:

- **A rilascio ritardato**

Consistono nel rilascio, appunto, ritardato del principio attivo. Ad esempio le compresse gastroresistenti sopracitate.

- **A rilascio prolungato**

Consistono in un rilascio lento del principio attivo. Questo tipo di formulazioni sono applicate ad esempio nelle terapie croniche, in modo tale da ottenere una concentrazione di farmaco sopra una certa soglia ma senza aumentare il numero di somministrazioni.

Altro esempio di questo tipo di formulazione è la somministrazione per via transdermica, consistente in un principio attivo che viene formulato come cerotto, che viene così rilasciato lentamente e in tempi lunghi (ottenendo così un effetto sistemico).

- **A rilascio ripetuto**

Forme farmaceutiche con un rilascio sequenziale di farmaco ripetuto per un certo numero di volte. Il profilo di rilascio del principio attivo dipende quindi dalle caratteristiche tecnologiche (formulazione e/o metodo di produzione) della forma farmaceutica.

PRINCIPI GENERALI DI BIOFARMACEUTICA

Azione locale e sistemica di un principio attivo

Per agire, la molecola attiva deve raggiungere il suo sito d'azione ad una velocità sufficiente per ottenere nel sito una concentrazione efficace.

- **Azione locale**

Medicinale somministrato direttamente nel suo sito d'azione (o in prossimità di esso), non entra nel circolo sanguigno ed svolge l'azione solo su zone dell'organismo definite.

- **Azione sistemica**

La molecola attiva attraversa diverse membrane biologiche (con caratteristiche diverse a seconda della via di somministrazione) raggiunge il sito d'azione (che si trova su organi distanti dal sito di assorbimento) attraverso il circolo ematico. Per agire, deve raggiungere il sangue:

- Solo i medicinali somministrati per via endovenosa entrano direttamente nel circolo sanguigno (in farmacologia si dice assorbimento zero).

- Per tutte le altre vie di somministrazione, il medicinale deve attraversare una serie di membrane (che dipendono dalla via di somministrazione) prima di arrivare nel circolo sanguigno (compartimento centrale).

Processi che il farmaco subisce dopo che viene somministrato: LADME

La biofarmaceutica prende in considerazione quei processi che il farmaco subisce dopo che viene somministrato. In tecnologia farmaceutica oltre ad ADME viene aggiunta la L, che riguarda la liberazione del farmaco dalla forma farmaceutica al fluido biologico.

Abbiamo quindi:

- **Liberazione**

Passaggio del farmaco dalla forma farmaceutica ai fluidi biologici presenti nel sito di somministrazione (passaggio in soluzione nel sito di somministrazione).

- Nel caso di una compressa, le fasi sono disaggregazione e dissoluzione nel tratto gastro-intestinale.

La **biofarmaceutica** studia l'influenza della formulazione (eccipienti utilizzati), delle caratteristiche della forma farmaceutica e del processo di produzione sulla liberazione del farmaco.

- Si occupa quindi delle relazioni tra liberazione e assorbimento.

- **Assorbimento**

Passaggio del farmaco, attraverso le barriere biologiche, dal sito di somministrazione al torrente circolatorio.

- **Distribuzione**

Trasferimento reversibile, regolato da un equilibrio dinamico, del farmaco ai vari distretti dell'organismo. In questo modo il farmaco raggiunge il sito d'azione, ma anche altri organi in cui viene metabolizzato o organi non necessari all'azione terapeutica sui quali causa effetti collaterali.

- **Metabolismo**

Contemporaneamente alla distribuzione, il farmaco arriva a vari organi dove viene metabolizzato, cioè trasformato, mediante modifica chimica in una sostanza non attiva.

- **Eliminazione**

In seguito alla metabolizzazione, il farmaco non più attivo è eliminato (urine, altri fluidi quali saliva, sudore, feci) dall'organismo.

A volte il farmaco non è metabolizzato, ma eliminato inalterato dall'organismo (viene escreto, in questo caso si parla di escrezione).

Il percorso di un farmaco nell'organismo si suddivide in tre fasi:

- **Fase farmaceutica**

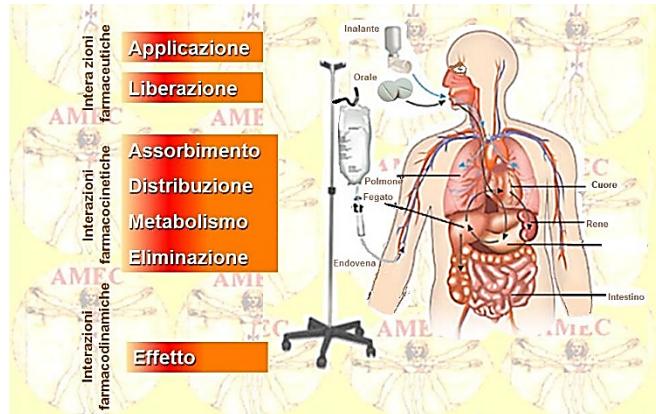
Comprendente la liberazione.

- **Fase farmacocinetica**

Comprendente assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione.

- **Fase farmacodinamica**

La farmacodinamica studia la durata e l'intensità dell'effetto del farmaco in funzione del tempo. Quindi è strettamente collegata alla fase farmacocinetica.



BIOFARMACEUTICA

Fase farmaceutica

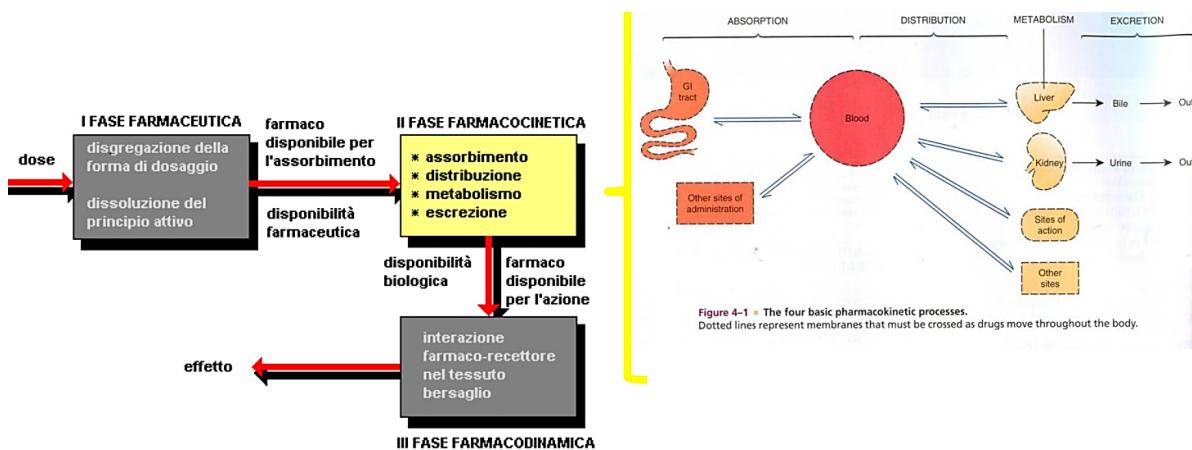
Un principio attivo per poter svolgere la sua azione deve poter arrivare nel sito d'azione e questo vuol dire che deve entrare nel circolo sanguigno, per fare questo il farmaco deve essere assorbito (tranne nel caso in cui il medicinale sia stato somministrato per via endovenosa).

Il farmaco deve essere disponibile per l'assorbimento e questo vuol dire che il medicinale deve possedere una disponibilità farmaceutica che dipende dalla fase di liberazione del principio attivo che può essere più o meno lunga a seconda delle caratteristiche della forma farmaceutica, se il medicinale si trova in forma liquida questo è già disponibile per l'assorbimento, in quanto tutte le vie di assorbimento devono avere il principio attivo in soluzione, per fare questo le strade sono diverse a seconda della forma farmaceutica.

Quindi:

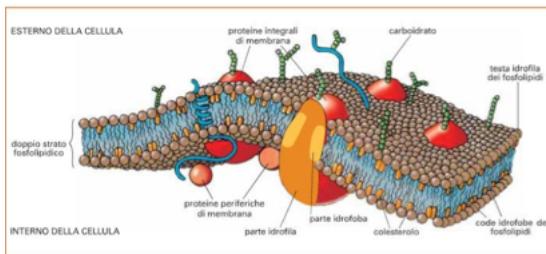
Se il principio attivo è già in forma liquida la fase farmaceutica non c'è, se il principio attivo è in forma solida allora si deve andare incontro a quella che è la fase farmaceutica che generalmente è divisa in due parti ovvero la disaggregazione della forma di dosaggio seguita dalla dissoluzione del principio attivo, la fase farmaceutica può essere più o meno lunga a seconda delle caratteristiche fisiche della forma farmaceutica.

L'obiettivo di questa fase è quella di avere il principio attivo disponibile per l'assorbimento, cioè solubilizzato, e fruibile ad andare incontro alla seconda fase ovvero la fase farmacocinetica: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione del principio attivo. Nella fase di assorbimento e distribuzione il farmaco possiede disponibilità biologica cioè è disponibile per svolgere la sua azione.



L'assorbimento è il trasferimento totale o parziale del principio attivo attraverso le barriere biologiche da dove viene somministrato fino al circolo sanguigno, il quale si definisce come comparto centrale e luogo dove viene misurata la concentrazione del farmaco.

Quando si parla di biodisponibilità è il principio attivo che si trova all'interno del sangue, il parametro che rappresenta questo processo è la costante di assorbimento K_a .

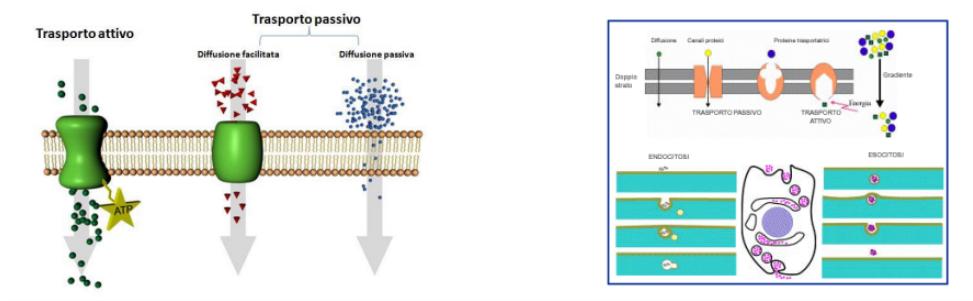


La cute è una membrana biologica più impermeabile perché essa ci protegge dall'esterno, è molto difficile far assorbire un medicinale che viene somministrato per via cutanea. Tutte le membrane hanno questo strato di molecole lipidiche attraversato da proteine che possono svolgere diverse azioni.

Fase Farmacocinetica

1) Assorbimento

I principali meccanismi con cui il farmaco viene assorbito una membrana sono trasporto attivo e trasporto passivo, meno utilizzati sono il passaggio del farmaco attraverso i pori della membrana biologica e ancora meno diffuso è il trasporto per citosi, questo è l'unico meccanismo di assorbimento per la quale non serve la solubilizzazione della sostanza.



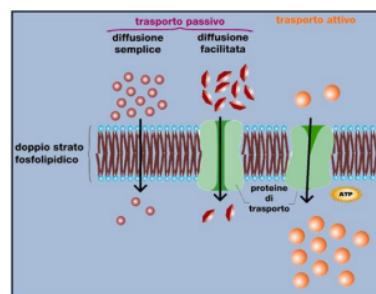
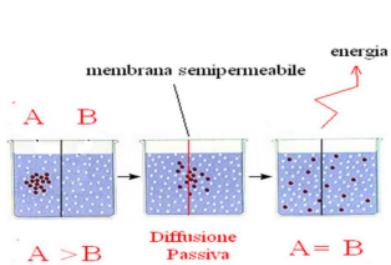
Diffusione passiva

Passaggio di una sostanza da una zona a concentrazione maggiore a una zona a concentrazione minore, Diffusione semplice non richiede ATP, non è saturabile e non viene inibito da altri composti.

La velocità di trasporto viene regolata dalla prima legge di **diffusione di Fick**, questa legge si applica a tutti i processi che vengono regolati dalla diffusione sia nei casi in cui essa avviene tra due compartimenti separati fisicamente da una membrana, come nel caso dell'assorbimento di un farmaco attraverso la cute, sia nel caso in cui la diffusione avviene tra due zone tra i quali non vi è una separazione fisica rappresentata da una membrana.

Al termine del processo di diffusione la concentrazione è omogenea in tutte le zone.

a) DIFFUSIONE SEMPLICE



Prima legge di diffusione di Fick

Questa legge definisce che la velocità di trasporto di massa che si definisce flusso indicato con \mathbf{J} , il flusso è la quantità di sostanza che attraversa nell'unità di tempo una superficie unitaria è uguale a $-D$.

Il meno è perché il flusso avviene da una zona a concentrazione maggiore a una zona a concentrazione minore. Il D è il coefficiente di diffusione che dipende dai fattori che sono legati sia alla sostanza che sta diffondendo sia alle caratteristiche del mezzo di diffusione, è il mezzo liquido nel quale sta avvenendo la diffusione.

In particolare, D è direttamente proporzionale alla temperatura del mezzo, ed è inversamente proporzionale alla viscosità del mezzo di diffusione, la diffusione di un medicinale assunto a stomaco vuoto o a stomaco pieno e a seconda della tipologia di cibo che ho assunto prima dell'assunzione del medicinale va a influenzare la viscosità, inoltre, il flusso varia anche in base alle dimensioni della sostanza, non si parla delle dimensioni della polvere ma di dimensioni della molecola.

La velocità è direttamente proporzionale a D e dipende da dC/dx , dC è il gradiente di concentrazione che c'è tra le due zone dei compartimenti e x è la distanza.

$$J = \frac{1}{S} \left(\frac{dM}{dt} \right) = -D \left(\frac{dC}{dx} \right)$$

Questa legge si applica in condizioni di raggiunto stato stazionario cioè quando il gradiente di concentrazione è costante nel tempo.

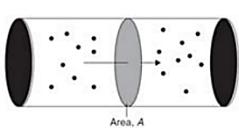
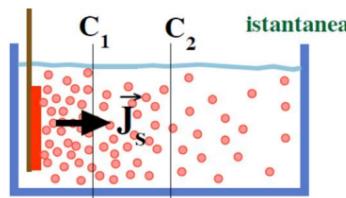


Figure 3.2.1 Flux, i.e. movement of molecules (\bullet) through cross-sectional area (A) in a given time period (t).

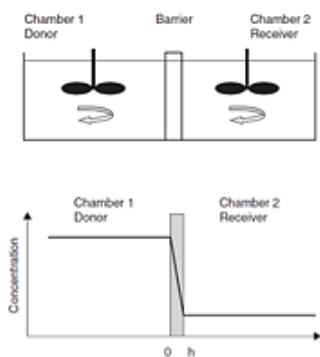


Nel caso in cui ci si riferisce alla diffusione passiva di un farmaco attraverso la membrana biologica es. attraversamento della membrana intestinale la legge di fick si trasforma in:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DA(C_1P_1 - C_2P_2)}{h}$$

- D : coefficiente di diffusione.
- A : area della membrana di assorbimento, maggiore è l'area della membrana maggiore sarà il passaggio.
- C_1 e C_2 : sono rispettivamente la concentrazione del farmaco nel compartimento 1 ovvero il compartimento donatore e compartimento 2 compartimento ricevente, se la barriera è la mucosa intestinale il compartimento 1 è il fluido dell'intestino mentre il compartimento 2 è il sangue.
- P_1 e P_2 : sono i coefficienti di partizione apparente o coefficiente di ripartizione apparente o coefficiente di distribuzione apparente, del farmaco tra la membrana e il fluido fisiologico.

L'altro parametro è che la diffusione passiva è inversamente proporzionale ad h che è lo spessore della membrana biologica.



Se si pensa alla diffusione applicata all'assorbimento di un farmaco nel momento in cui un farmaco arriva nel sangue, nel sito dove è stato assorbito, la circolazione generale lo allontana, il farmaco viene allontanato dal sito in cui è stato assorbito quindi C₂ (concentrazione di farmaco nel sangue) in condizioni di sink è sempre vicino a 0 perché man mano che il farmaco arriva nel sangue continua a circolare e il principio attivo viene allontanato. Assumendo questo l'equazione precedente viene semplificata.

Condizioni di sink

Condizioni nelle quali la concentrazione del farmaco è sempre molto lontana dalla concentrazione di saturazione, nel momento in cui lo si fa circolare nel sangue la concentrazione di principio attivo è sempre lontana dalla concentrazione di saturazione perché man mano che viene assorbito viene allontanato.

Si parla di queste concentrazioni di sink quando la concentrazione di una sostanza in un mezzo è molto al di sotto della sua concentrazione di saturazione. Si è in queste condizioni quando la concentrazione di una sostanza in un mezzo è tra il 15-20 % dalla concentrazione di saturazione.

Quando si fa riferimento a un dato farmaco e a una data membrana D P e h sono costanti e quindi si possono incorporare in un'unica grandezza che è la costante di permeabilità, k di permeabilità quindi la legge di Fick in questo caso diventa:

quindi semplificando l'equazione precedente e otteniamo:

$$\frac{dM}{dt} = A C K_{\text{permeabilità}} \quad K_{\text{permeabilità}} = \frac{DP}{h}$$

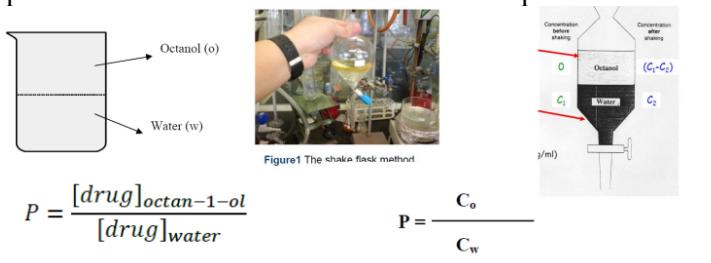
Quindi la velocità di assorbimento passivo è proporzionale all'area di assorbimento, motivo per cui i farmaci vengono assorbiti meglio nell'intestino piuttosto che nello stomaco, perchè nell'intestino ci sono i villi e i microvilli che aumentano di molto l'area di assorbimento, o quando si applicano dei cerotti transdermici che cambiano il loro rilascio di farmaco in base all'area.

In alcuni libri le costanti hanno simboli diversi alcune volte k di permeabilità è indicata con P e P con k.

La k di permeabilità è direttamente proporzionale a P che è il coefficiente di partizione.

La partizione o ripartizione è il movimento/passaggio di una sostanza da una fase a un'altra e queste sono due fasi non miscibili. Il coefficiente di partizione per convenzione si misura considerando come due fasi non miscibili l'acqua come fase idrofila e come fase lipofila normalmente si usa n-ottanolo.

Se si solubilizza una sostanza in acqua e si metta a contatto l'acqua con un olio e si agita il sistema, all'equilibrio la sostanza si distribuirà, una parte resta nell'acqua e una parte andrà nella fase lipofila a seconda delle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza. Dopo un certo periodo di tempo si avrà un equilibrio tra il rapporto della concentrazione della sostanza nella fase oleosa e la concentrazione della sostanza nella fase acquosa si indica con P che è il coefficiente di partizione di una sostanza in due fasi immiscibili tra loro.



P indica la maggior affinità di una sostanza per la parte lipidica o per la fase acquosa. P alti maggiore affinità per la fase oleosa P bassi per la fase acquosa.

Si parla sempre di logP perchè i valori di P possono essere molto alti o molto bassi di conseguenza si usa il logaritmo. Molecole che hanno la stessa affinità per le due fasi hanno logP uguale a 0. Molecole idrofile hanno logP negativi mentre molecole lipofile hanno logP positivi.

$$\log P = \log_{10} \frac{[CONC.]_{in_oct.}}{[CONC.]_{in_acqua}}$$

Molecole con $P = 1$ (cioè stessa affinità per ottanolo e acqua) hanno $\log P = 0$

Molecole lipofile hanno $\log P$ positivi

Molecole idrofile hanno $\log P$ negativi

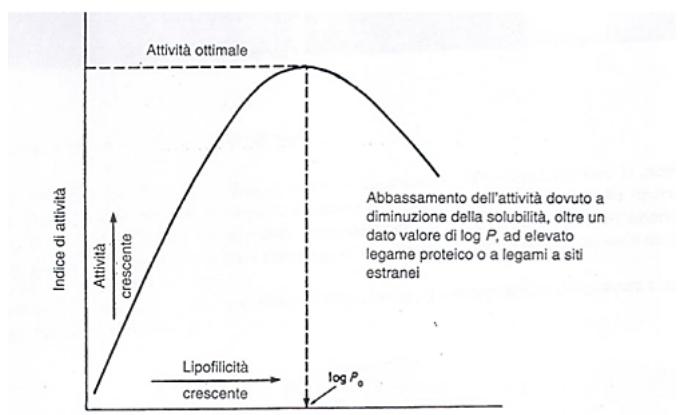
Correlazione di Hansch

Sull'asse delle y si ha l'attività di una classe di farmaci sull'asse x si ha il logP, quindi è una correlazione, l'indice di attività di una classe di farmaci in funzione della lipofilia.

Normalmente si ha un aumento di attività all'aumentare del logP e per ogni classe si ha un'attività ottimale che corrisponde a un logP ottimale. Aumentando il logP si ha un abbassamento dell'attività.

Per poter somministrare in maniera efficace il principio attivo esso deve aver un buon bilancio tra la lipofilia della molecola, in quanto le molecole lipofile vengono assorbite, e l'idrofilia della molecola, in quanto essa deve essere solubile in acqua.

L'abbassamento dell'attività è dovuto a un abbassamento di solubilità in ambiente acquoso.



In questa tabella si può vedere il comportamento lipofilo ideale in diversi sistemi di trasporto. A seconda della tipologia del farmaco e a seconda della membrana biologica che si considera esistono logP per trasporto ottimale nei vari distretti che possono essere molto diversi.

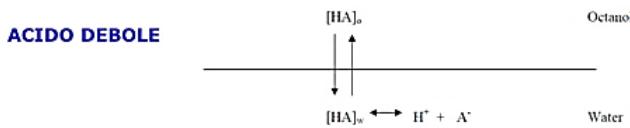
latte / plasma, il latte è uno dei veicoli in cui possono essere eliminati alcuni farmaci, è importante sapere se il medicinale passa tanto o poco nel latte e questo è importante in caso di allattamento.

Tabella 9.1 Comportamento lipofilo ideale ($\log P_0$) in diversi sistemi di trasporto

Sistema	Soluti/farmaci	$\log P_0$ (ottanolo/acqua) per trasporto ottimale
Cavo orale (uomo)	Basi	5,52 (indissociate) 3,52 (dissociate)
Epidermide (uomo)	Acidi Steroidi	4,19 (indissociati) 3,34
Pelle integra (coniglio)	Non elettroliti	2,55
Intestino tenue (ratto)	Sulfonammidi	2,56–3,33
Stomaco (ratto)	Barbiturati Acidi	2,01 1,97
Cornea (coniglio)	Steroidi	2,80
Escrezione biliare	Sulfatiazoli	0,60
Latte/Plasma	Sulfonammidi	0,53
Prostata/Plasma	Sulfonammidi	0,23

Coefficiente di ripartizione apparente

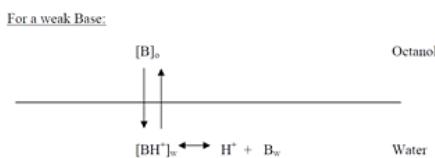
Oltre al coefficiente di ripartizione vero si deve considerare anche il coefficiente di ripartizione apparente perché molte delle sostanze che vengono somministrate sono o acidi deboli o basi deboli, quindi sono molecole che in acqua possono dissociarsi, per cui si deve considerare che mentre in acqua una sostanza sia acido debole o base debole esiste sia in forma indissociata in equilibrio con la forma dissociata, nella parte oleosa è in grado di passare solo la forma indissociata.



$$P_{\text{app}} = \frac{C_o}{(C_{\text{ion}} + C_{\text{un}})_w} = \frac{[\text{HA}]_o}{[\text{HA}]_w + [\text{A}^-]_w}$$

Questo coefficiente è dato dalla concentrazione della sostanza nella fase oleosa che è solo la forma indissociata mentre nella fase aquosa si devono considerare entrambe le componenti.

BASE DEBOLE



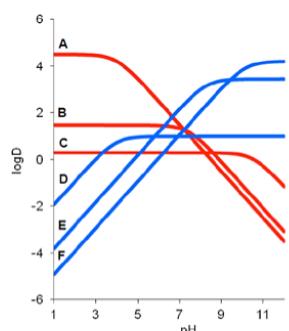
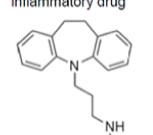
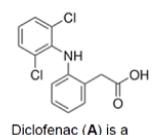
$$P_{\text{app}} = \frac{[\text{B}]_o}{[\text{B}]_w + [\text{BH}^+]_w}$$

Per la base debole è lo stesso concetto.

Il coefficiente di ripartizione di una molecola non neutra, acido o base, è influenzata fortemente dal pH della fase aquosa, questo grafico fa vedere la partizione apparente di alcuni farmaci acidi deboli (rossi) e basi (blu) al variare del pH, guardando A e F, A è un acido che ha un pKa tra i 3 e i 5 questo perchè dal grafico si può vedere che a pH acido si ha un logP elevato quando si arriva a livello intestinale ovvero in cui il pH è vicino o più alto del pka si ha un brusco calo del logP.

All'estremo opposto si ha F che è una base per cui il suo comportamento sarà esattamente il contrario dell'A (Diclofenac) che è un acido.

Il coefficiente di partizione vero non cambia in base al pH nella legge di Fick per questo si ha il coefficiente di partizione apparente, la diffusione di un farmaco dipende molto dal pH dell'ambiente fisiologico nel quale il farmaco si trova.



Alcuni fenomeni in cui è importante il coefficiente di partizione

Un altro aspetto importante per cui può servire conoscere il coefficiente di ripartizione del principio attivo è il processo di liberazione del principio attivo da alcune forme farmaceutiche. Ad esempio, nella liberazione del principio attivo da alcune supposte idrofile e dalle preparazioni semisolide. Le supposte lipofile hanno come eccipienti sostanze lipofile, le sostanze semisolide per applicazione cutanea hanno un insieme di eccipienti sia lipofili che idrofili.

Nella supposta costituita da una sostanza lipofila come avviene la liberazione del principio attivo? Quando viene somministrata l'eccipiente è una sostanza che a temperatura corporea **fonde fino a formarsi un olio**; quindi passa da solida a liquida e all'interno del retto sono presenti delle sostanze idrofile tra cui il **mucorettale**.

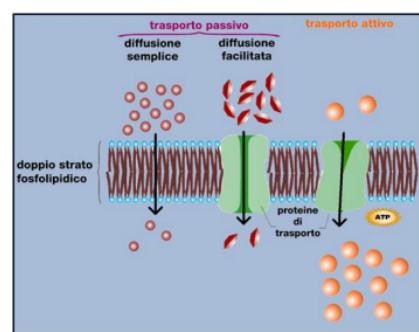
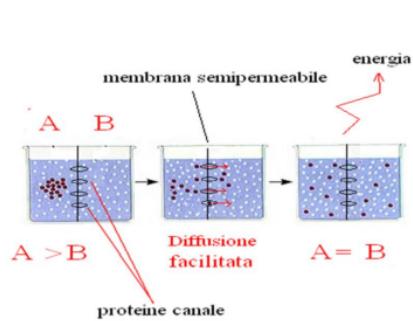
Il principio attivo è presente nell'olio ed è solubilizzato se la sostanza è lipofila o sospeso se è idrofila. Per poter essere assorbito attraverso la mucosa deve passare per il muco rettale ed il passaggio avviene in base al suo coefficiente di ripartizione. Se è un principio attivo molto lipofilo passerà molto lentamente, se è idrofilo passerà più velocemente nella fase idrofila. Per cui la scelta dell'eccipiente può andare a rendere veloce o lenta l'assorbimento del farmaco.

Anche per le preparazioni semisolide è importante la scelta dell'eccipiente nella **velocità di assorbimento**.

Altro aspetto dove è importante considerare il coefficiente di ripartizione è nelle **emulsioni** (sono sistemi bifasici costituiti da una fase lipofila e una idrofila). Nelle emulsioni per uso orale spesso vengono utilizzati come eccipienti chiamati **conservanti** che hanno la funzione di limitare la proliferazione microbiologica, quindi di stabilizzare la nostra preparazione dal punto di vista microbiologico. I microorganismi si sviluppano in acqua, perciò, per agire i conservanti devono essere in acqua. È necessario sapere se una sostanza è lipofila o idrofila, perché nel caso fosse lipofila una buona parte del conservante dell'emulsione passerà nella fase lipofila dell'emulsione e non sarà disponibile nello svolgere la sua funzione nell'acqua.

1) trasporto per diffusione passiva:

b) DIFFUSIONE FACILITATA DA CARRIER



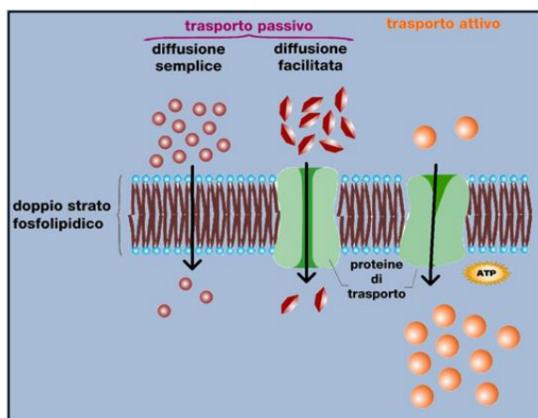
Carrier: è una proteina che facilita il passaggio attraverso la membrana, ma è sempre una diffusione passiva quindi avviene secondo il gradiente di concentrazione, dalla zona a concentrazione maggiore a quella a

concentrazione minore, quindi non richiede energia. Sono assorbite con questo meccanismo sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro superiore a 4 Å (glucosio).

Nel tratto gastro-intestinale è molto più facile che avvenga l'assorbimento del principio attivo rispetto alla pelle, perché la pelle ha la funzione di proteggerci e isolarcì dall'esterno mentre la membrana gastro-intestinale è fatta per farci assorbire le sostanze nutrienti, quindi è fatta per assorbire sostanze.

2) trasporto attivo:

secondo meccanismo di trasporto dei farmaci;



È un processo che:

- Avviene contro il gradiente di concentrazione, quindi richiede energia (ATP)
- Richiede carrier specifici per tipi di sostanze, quindi è saturabile
- Carrier specifici possono essere concentrati su membrane biologiche presenti in particolari zone dell'organismo
- Sostanze affini chimicamente possono competere per il carrier (inibizione competitiva)

Molte sostanze sono assorbite per trasporto attivo: molecole ionizzate, zuccheri, molte vitamine e diversi farmaci.

3) passaggio attraverso i pori:

La membrana cellulare presenta pori acquosi di piccole dimensioni (4-10 Å) attraverso i quali sono assorbite solo molecole idrofile di piccole dimensioni (acqua, urea, alcol).

4) trasporto per citosi:

Fagocitosi, pinocitosi, esocitosi sono sistemi di trasporto vescicolare che interessano sostanze anche non in soluzione (**unico esempio in cui non è necessaria la solubilizzazione della sostanza per consentire assorbimento**) con caratteristiche molto diverse tra loro. Proteine ed altre grosse molecole possono essere assorbite con questi meccanismi.

N.B.: tranne nel caso di trasporto per citosi, i farmaci devono essere in soluzione per essere assorbiti. Tutti i fattori che influenzano la solubilizzazione hanno influenza sull'assorbimento

Farmacocinetica

2) DISTRIBUZIONE:

Il farmaco passa a livello centrale dal sangue il farmaco e poi trasferito, in **modo reversibile** e regolato da un equilibrio dinamico, ai **vari distretti dell'organismo**. In questo modo il farmaco raggiunge il sito d'azione, ma anche altri organi in cui viene metabolizzato o **organi non necessari all'azione terapeutica sui quali causa effetti collaterali**. Dato che nella fase di distribuzione si hanno una serie di processi non consecutivi, non si può determinare una sola costante di distribuzione, ma diverse. Inoltre, questa fase è strettamente correlata alla fase di metabolismo.

3) METABOLISMO:

È una fase contemporanea o immediatamente successiva all'assorbimento. È la biotrasformazione che subiscono i **farmaci, principalmente ad opera di enzimi che si trovano prevalentemente nel fegato** ma anche nei reni, intestino, polmoni (a seconda delle caratteristiche del farmaco si può avere un forte effetto di primo passaggio, forte metabolizzazione del farmaco e se è molto elevato lo inattiva).

La funzione del metabolismo è di trasformare le sostanze lipofile in idrofile per facilitare la loro eliminazione da parte dell'organismo tramite le urine. La maggior parte delle volte porta ad una inattivazione del farmaco (tranne nei casi di profarmaci o farmaci con metaboliti attivi). Le reazioni di trasformazione possono essere idrolisi, ossidazione, riduzione oppure coniugazione del farmaco con sostanze polari.

N.B.: i farmaci assunti per via orale e assorbiti nell'intestino passano nella vena porta che, prima di immetterli nella circolazione sistemica, li trasporta al fegato dove sono metabolizzati (metabolizzazione pre-sistemica). Per alcuni farmaci l'entità di questo metabolismo (first pass effect) è elevata; quindi, hanno bassa biodisponibilità se somministrati per via orale, bisogna trovare altre vie. Uno dei motivi per il quale si usano supposte coke alternativa alla via orale è che nella somministrazione rettale una buona parte del principio attivo non passa attraverso il fegato e quindi non subisce il metabolismo di primo passaggio.

4) ELIMINAZIONE:

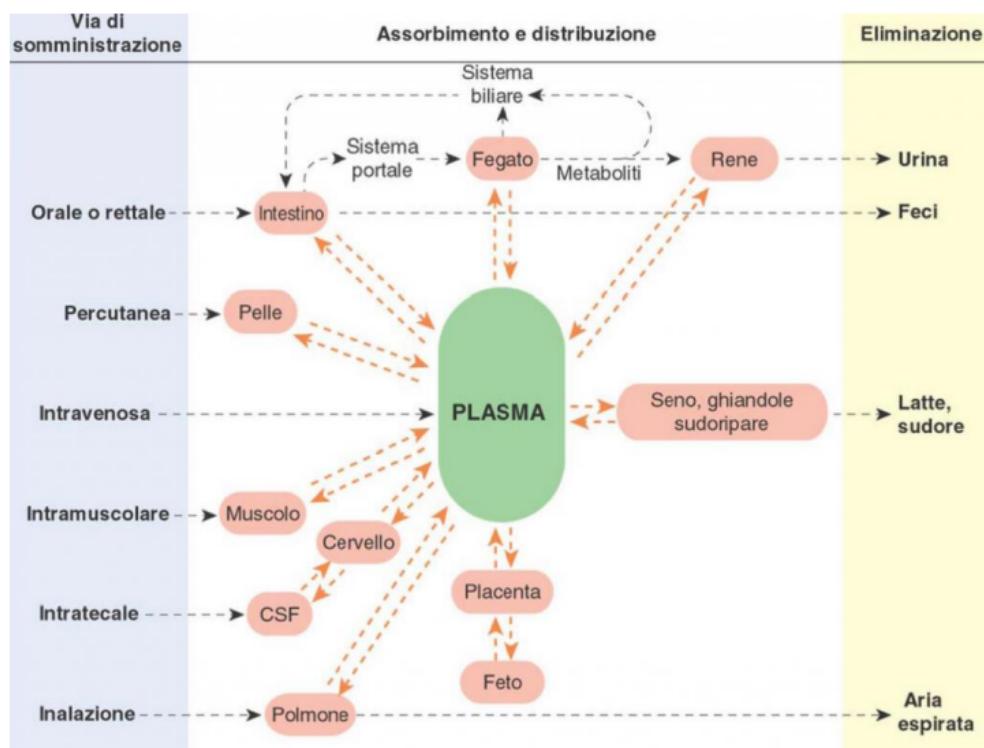
Il farmaco non più attivo è eliminato dall'organismo. A volte il farmaco non è metabolizzato, ma è eliminato dall'organismo inalterato (escreto).

Le vie di eliminazione (o escrezione) principali sono: reni e fegato.

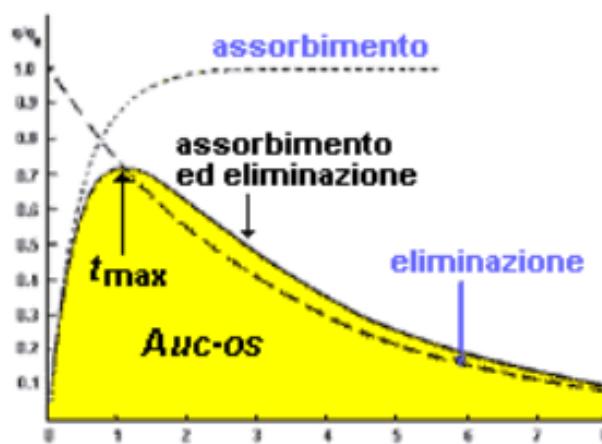
Ma ci sono anche vie secondarie sono: **intestino, polmoni, saliva, cute, latte**. I farmaci metabolizzati dal fegato vengono secreti, tramite la bile, nell'intestino; una parte dei metaboliti è eliminata con le feci, altri sono riassorbiti, entrano di nuovo nel circolo ed arrivano ai reni dove, se sufficientemente idrofili, sono eliminati tramite le urine.

La frazione di farmaco eliminata dall'organismo nell'unità di tempo è la costante di eliminazione K_e .

Vie di eliminazione che sono diverse a seconda della via di somministrazione:



Principali parametri curva plasmatica-tempo (dopo somministrazione orale)



Asse x: tempo dopo somministrazione

Asse y: concentrazione del farmaco nel sangue

Dopo somministrazione orale abbiamo la fase 1 che è quella di assorbimento del farmaco; in questa fase la velocità è maggiore della fase di eliminazione e quindi la concentrazione del farmaco nel sangue aumenta

FASE 1: velocità assorbimento > v eliminazione

t_{max} (peak): è il punto nel quale la velocità di assorbimento è uguale alla velocità di eliminazione

FASE 3: v eliminazione > v assorbimento

All'inizio dell'eliminazione, ovvero quando la velocità di eliminazione è maggiore di quella di assorbimento e la curva la concentrazione del farmaco nel sangue inizia a scendere.

L'area sottesa della curva si chiama **AUC** (tutta quella gialla).

Un farmaco nel momento in cui entra nel sangue non comincia subito ad agire perché per ogni farmaco c'è che la concentrazione superi la sua concentrazione minima efficace. Quindi fino a che non arriva a una certa concentrazione nel sangue che cambia a seconda del farmaco, quest'ultimo è in circolo ma non ha effetto.

MEC: concentrazione minima efficace.

Fin quando la concentrazione rimane al di sotto della MEC il farmaco agisce, quando scende al di sotto non è più in azione.

Intervallo (finestra) terapeutico: intervallo di tempo durante il quale il farmaco svolge la sua azione

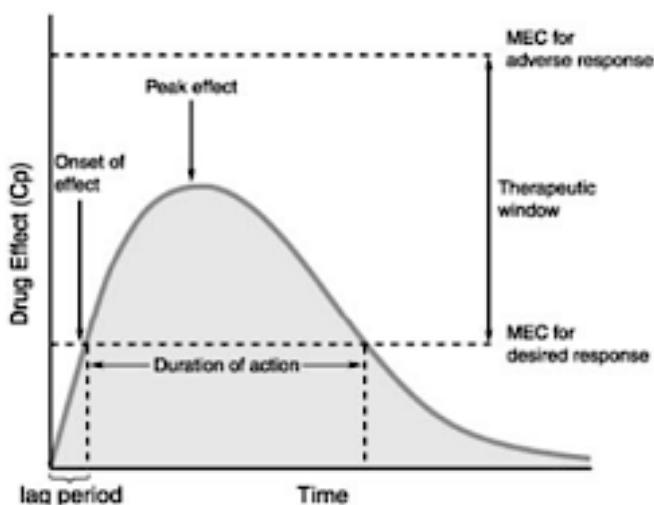
Tutti i farmaci hanno una concentrazione minima tossica, oltre la quale appunto diventano tossici. Bisogna formulare il medicinale in maniera tale che la sua concentrazione nel sangue sia superiore alla MEC ma inferiore alla MTC.

MTC: concentrazione minima tossica.

Lag time (periodo di latenza): tempo necessario per raggiungere la MEC; il farmaco è stato somministrato ma ancora non ha raggiunto nel sangue la MEC. Si prende la compressa adesso ed inizia a fare effetto dopo il lag time. Il lag time dipende in maniera fortissima dalle caratteristiche della forma farmaceutica.

Esempio: capsule molli, il mal di testa passa prima perché c'è un liquido e si salta tutta la prima fase di liberazione del farmaco (si è accorciato il lag time).

Le forme farmaceutiche a rilascio prolungato invece sono utili per le terapie croniche, perché rilasciano il principio attivo in maniera tale che la concentrazione del farmaco rimane per un tempo più lungo sopra la MEC. Hanno un forte impatto sul fatto che il paziente segua una terapia in maniera aderente a ciò che è stato prescritto.



Fattori che influenzano l'assorbimento di un farmaco

- 1) Via di somministrazione
 - 2) Proprietà chimico-fisiche del farmaco
 - 3) Caratteristiche della Forma farmaceutica
- Questi aspetti sono fortemente correlati tra loro.

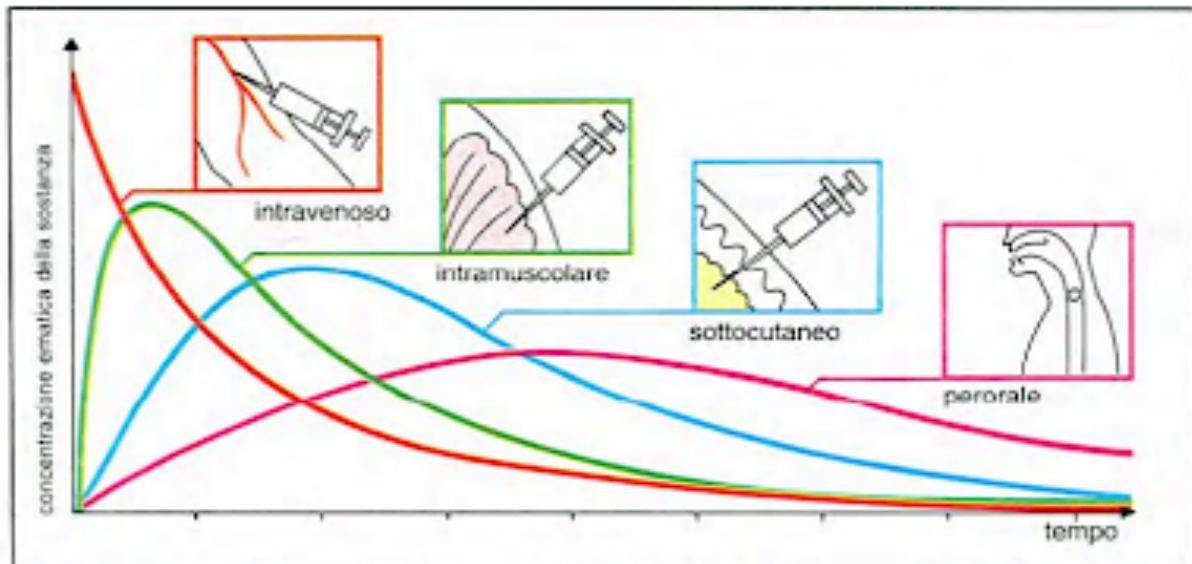
-Vie di somministrazione

I farmaci possono essere somministrati per diverse via (ognuna delle quali presenta vantaggi e svantaggi) che possono influenzare notevolmente l'effetto del farmaco.

Le vie si dividono in:

- Vie enterali: orale (per os) sublinguale e buccale rettale.
- Vie parenterali: intramuscolare (i.m.) endovenosa (e.v.) sottocutanea (s.c.) intrarteriosa, intratecale, intracardiaci, ecc...
- Altre vie: nasale oculare transdermica vaginale inalatoria.

Curva plasmatica dopo somministrazione per diverse vie



B. Tipo di somministrazione e decorso temporale della concentrazione della sostanza

La via intravenosa è l'unica che non presenta lag time il farmaco in quanto è direttamente iniettato nel circolo sanguino e per questo si ha un'attività immediata del principio attivo.

Via di somministrazione ORALE

È la via che richiede più tempo per agire

Vantaggi:

È la più usata per la somministrazione di farmaci ad azione sistemica perché:

- semplice e accessibile (automedicazione);
- sicura;
- ben accettata dal paziente (buona compliance);
- Possibilità di modulare il rilascio del farmaco (f. farmac. Solide);

Inoltre, la produzione di forme farmaceutiche destinate alla via orale è meno costosa di quelle parenterali perché si producono quantità molto elevate di compresse al ora, rispetto a composti iniettabili che devono essere sterili.

Svantaggi:

- L'assorbimento del farmaco dipende in misura elevata da molti fattori fisiologici (età, condizioni del tratto GI) e dall'alimentazione.
- Non adatta a situazioni di emergenza.
- Non adatta in caso di nausea e vomito.

Inoltre, alcuni pazienti (bambini piccoli, anziani) possono avere difficoltà a deglutire compresse o capsule

Nelle lezioni precedenti abbiamo analizzato le diverse vie di somministrazione di un medicinale partendo dalla via orale che è la più utilizzata poiché migliore sia per il paziente sia per l'industria farmaceutica che la deve produrre. Se un medicinale viene formulato in maniera corretta e viene prodotto in maniera adeguata è una via di somministrazione che porta alla produzione di forme farmaceutiche meno costose rispetto ad altre destinate a diverse vie.

Struttura del tratto gastro-intestinale

Il tratto gastro intestinale è un canale muscolare cavo, diviso in bocca, faringe, esofago, stomaco, intestino tenue (duodeno, digiuno, ileo), intestino crasso e retto. Qui i principi attivi vengono assorbiti con meccanismo di diffusione passiva, e previamente devono essere solubilizzati.

La via di somministrazione orale vera e propria comporta che il medicinale venga assorbito o a livello dello stomaco o, in maniera più importante, a livello dell'intestino, ovvero la zona deputata all'assorbimento degli alimenti e farmaci.

Assorbimento gastrico

Il volumen dello stomaco cambia moltissimo a seconda che sia pieno o vuoto (in condizioni di digiuno o dopo aver assunto del cibo) e a seconda delle caratteristiche del cibo che si è ingerito. Varia inoltre nel caso in cui vengano assunti alimenti in grado di interagire con un determinato principio attivo, per esempio assunzione di latte o alcool cambia la modalità con la quale vengono assorbiti alcuni farmaci: il latte poiché potrebbe reagire col medicinale stesso, mentre l'alcool potrebbe aumentare la permeabilità della mucosa. Per questo motivo è fondamentale indicare sempre al paziente se il medicinale somministrato per via orale deve essere assunto a stomaco vuoto o a stomaco pieno. Il volume può variare da pochi ml fino a raggiungere anche 1000 ml.

Altri parametri da considerare sono la superficie (0,1-0,2 m²) e il pH. Quest'ultimo per convenzione è fissato intorno a 1-1,2 ma dopo i pasti il valore di pH può arrivare a 4,5.

È fondamentale considerare il tempo di svuotamento gastrico, ovvero il tempo necessario affinché un alimento o una forma farmaceutica esca dallo stomaco e giunga nel primo tratto dell'intestino. A stomaco vuoto è molto breve, di circa mezz'ora, mentre a stomaco pieno varia tra 2-4 ore, perciò l'assorbimento del medicinale sarà favorito se permane per un tempo abbastanza lungo nello stomaco, al contrario se il farmaco deve essere assorbito nell'intestino questo ritarda l'assorbimento in quanto prima arriva nel tratto intestinale prima riuscirà a essere assorbito e a entrare nella circolazione sistemica. Per quanto riguarda le forme farmaceutiche solide come compresse, capsule, granulati e polveri, è importante considerare le dimensioni: le forme farmaceutiche di piccole dimensioni escono più velocemente dallo stomaco, passando insieme all'acqua, rispetto a forme farmaceutiche di grandi dimensioni, le quali se assunte a stomaco pieno impiegheranno più tempo in base al tempo di svuotamento gastrico. Lo stomaco non è il tratto deputato propriamente all'assorbimento ma è quello dove avviene la digestione dei cibi e quindi la struttura anatomico-fisiologica non è tale da favorire al meglio l'assorbimento.

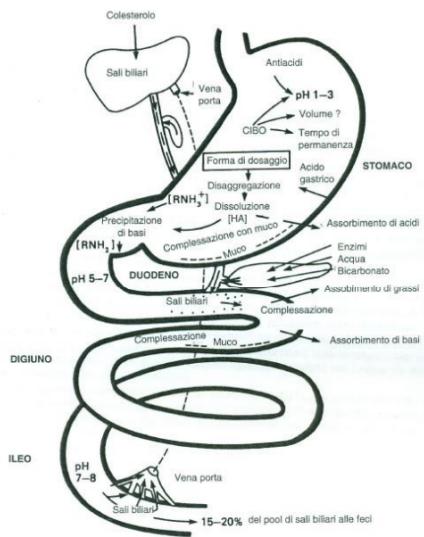
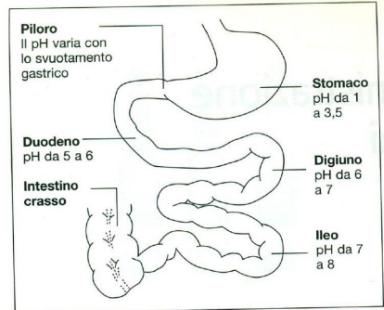


Figura 9.8 Rappresentazione dei processi coinvolti nell'assorbimento dei farmaci lungo il tratto gastrointestinale e dei fattori di cui occorre tener conto nel considerare l'assorbimento dei farmaci

Un parametro che favorisce passaggio attraverso le membrane cellulari è la lipofilia, quindi avere un principio attivo indissociato, di conseguenza principi attivi che a pH 1-2 sono in forma indissociata possono essere parzialmente assorbiti lì.

Assorbimento intestinale

L'intestino tenue (duodeno, digiuno, ileo) è il luogo di assorbimento di alimenti e farmaci. Maggiore è il tempo di permanenza intestinale, maggiore sarà l'assorbimento di farmaci. Il pH man mano che ci si allontana dallo stomaco aumenta, varia a seconda delle diverse parti dell'intestino: nel duodeno i valori sono di circa 5-6, nel digiuno circa 6-7 e nell'ileo 7-8. È fondamentale saperlo poiché possono essere progettate forme farmaceutiche rivestite con un polimero esterno che può avere caratteristiche di solubilità diverse a seconda del pH. Questi polimeri hanno una solubilità mirata, si solubilizzano a un pH molto preciso (es. si solubilizzano solo a pH 6 o solo 5.5) e sono detti polimeri pH dipendenti. Una volta solubilizzato il rivestimento della compressa, viene rilasciato il contenuto e avvengono tutti quei processi che portano all'assorbimento e liberazione del principio attivo. La mucosa intestinale ha una elevatissima superficie di assorbimento (100-200 m²) grazie ai villi e microvilli intestinali presenti sulle cellule dell'epitelio intestinale (orletti a spazzola) che fanno in modo che aumenti la quantità di farmaci e cibo assorbiti. A livello intestinale il meccanismo prevalente di assorbimento è la diffusione passiva per molecole liposolubili e molecole ionizzabili (nelle varie zone a seconda del loro pKa).



Vi sono però altri meccanismi meno diffusi:

- Trasporto attivo: sono presenti vari carrier per zuccheri, amminoacidi, ioni, vitamine idrosolubili che sono usati anche da alcuni farmaci.
- Pinocitosi, per macromolecole in forma solida con peso molecolare elevato. Adesso medicinali di origine biologica stanno aumentando e questo meccanismo sta diventando un po' più diffuso rispetto al passato
- Sostanze molto lipofile vengono assorbite sfruttando la via di assorbimento dei grassi (acidi grassi, monogliceridi e colesterolo). Dato che queste non possono essere solubilizzate nel fluido intestinale si devono combinare ai sali biliari che circondano le molecole lipofile formando le micelle, idrofile e solubili in acqua. Vicino alla membrana cellulare la micella si apre, il grasso passa e dalla parte opposta si ricombina a formare trigliceridi. Questa via di assorbimento passa dalla linfa e raggiunge direttamente il sangue evitando il passaggio dal fegato, quindi il principio attivo lipofilo assorbito con questa via non subisce metabolismo di primo passaggio.

Intestino crasso

In questa regione il pH continua ad aumentare. Solo una piccola quantità di farmaci viene assorbita (se una grande frazione di un farmaco somministrato per via orale arriva nell'intestino crasso in generale ha una bassa biodisponibilità). Fanno eccezione solo i medicinali che non hanno azione sistemica ma devono agire localmente a livello del crasso e infatti sono progettati per agire localmente in questa zona così da rimanere intatti e non assorbiti. La modalità più semplice per far arrivare il medicinale intatto è quella di filmare la compressa con una sostanza che si solubilizza non in base al pH ma sfruttando enzimi specifici presenti solamente in questa regione e non nel resto dell'intestino (es. gomma di guar, un idrocolloide, ha la caratteristica di essere degradata solo da enzimi presenti nel crasso).

Classificazione delle forme farmaceutiche per via orale

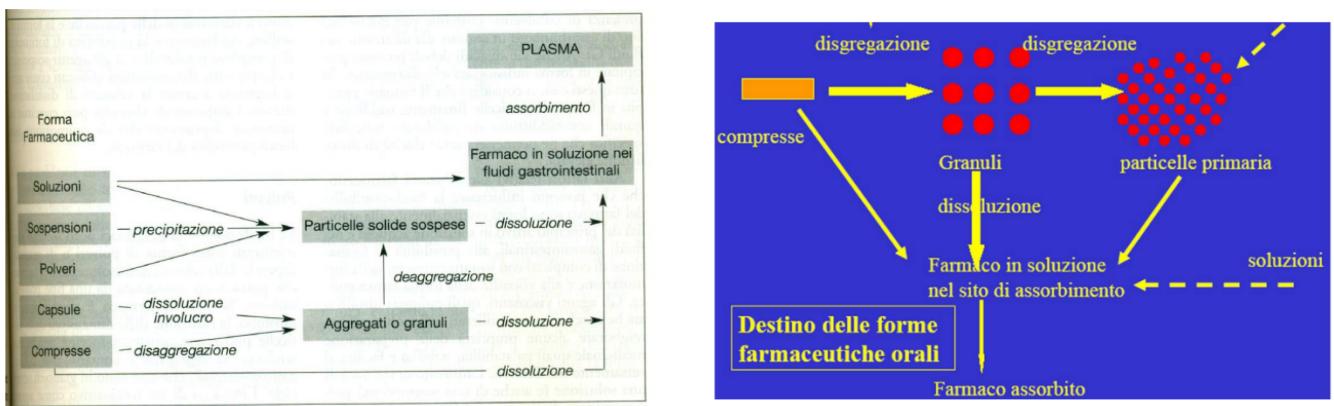
Le forme farmaceutiche in base alla loro struttura e al loro stato fisico possono essere solide, liquide e raramente semisolide.

- **Solide:** si parte dalla forma più semplice che è una polvere per passare a forme sempre più elaborate da formulare e produrre ovvero i granulati, compresse e capsule.
- **Liquide:** possono essere soluzioni, nelle quali il principio attivo è già solubilizzato completamente nel veicolo (spesso il principale è l'acqua), sospensioni, dove il principio attivo è sospeso e non è solubilizzato, oppure emulsioni. Le ultime sono composte da due liquidi non miscibili, si ha una fase oleosa e una fase acquosa che danno origine a una emulsione, il principio attivo è l'olio (es olio di ricino) oppure è solubilizzato nella fase oleosa per modificare il suo rilascio. Queste forme destinate a essere somministrate per via orale hanno come veicolo principale l'acqua ma vengono aggiunti anche edulcoranti che la rendono dolce e se necessario qualcosa che mascheri il sapore (un aroma) affinché il medicinale abbia buone caratteristiche organolettiche. Di base il veicolo viene sempre aromatizzato e edulcorato.

Per quanto riguarda le soluzioni il principio attivo già solubilizzato nel fluido gastro intestinale viene assorbito e arriva direttamente nel sangue. Per tenere in soluzione la forma farmaceutica viene sviluppato un pH opportuno, ma una volta raggiunto lo stomaco dove il ph è diverso e non è quello adeguato può accadere che si formi un precipitato. Nel caso in cui si abbiano particelle solide sospese, queste dovranno andare incontro a dissoluzione, una volta dissolte nel fluido poi verranno assorbite.

Considerando infine un'emulsione in cui il principio attivo è solubilizzato nell'olio, deve avvenire un processo di ripartizione. La capsula è costituita da un involucro di gelatina al cui interno è presente una polvere; qui il primo fenomeno che deve accadere è la dissoluzione dell'involucro che spesso è di gelatina, solubile in acqua. In seguito viene liberato ciò che è presente all'interno, se polvere si dissolve, se granulato si disaggrega. La compressa invece è una forma farmaceutica che si ottiene per compressione diretta (di una polvere) o indiretta (di un granulato). Se si considera una compressa a rilascio convenzionale la prima fase per la liberazione del principio attivo è la disaggregazione, si rompe la compressa per liberare i costituenti, la polvere si dissolve e il granulato si disaggrega per liberare le polveri.

NB quando si dice "si solubilizza" si parla sempre di solubilizzazione del principio attivo, poiché molto spesso le formulazioni contengono eccipienti insolubili in acqua.



A seconda della forma farmaceutica si verificano diversi fenomeni che vanno a influenzare processi di liberazione farmaco.

- **Disaggregazione** - fase nella quale il granulato o la compressa si suddividono in particelle più piccole. A partire dal granulato si ottengono le particelle primarie (polvere), da una compressa la disaggregazione può portare o al granulato o alle particelle primarie. Questa fase dipende dalla formulazione e dal metodo di produzione; per esempio, le compresse effervescenti di aspirina si

disaggregano in un bicchiere d'acqua dato che contengono due sostanze che messe a contatto con acqua sviluppano CO₂, se invece è necessario che la compressa si disaggreghi solamente nel momento in cui viene assunta, conterrà eccipienti disgreganti diversi che aiutano la rottura della compressa.

Lezione di tecnologia farmaceutica #3 del 09/03/2023

Docente: Nadia Passerini

Sbominatore: Sara Colombo

Revisore: Milla Mainenti

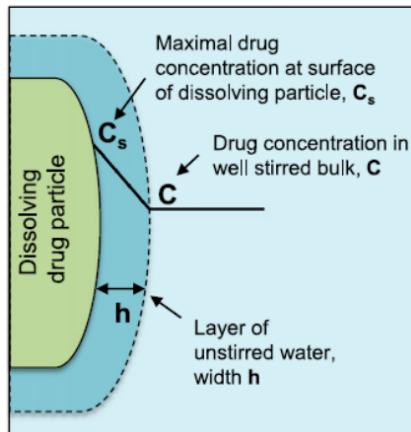
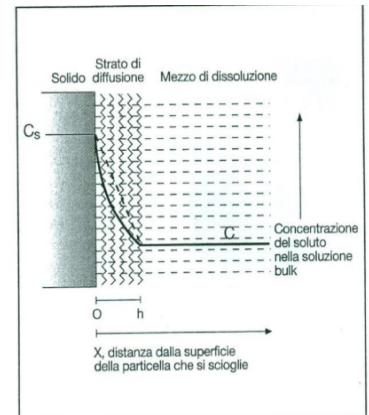
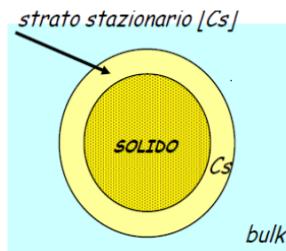
Dopo la disaggregazione si ha la dissoluzione:

- Con il termine dissoluzione si intende il passaggio fisico di un principio attivo dalla fase solida alla fase liquida. Il processo di dissoluzione secondo il modello dello strato di diffusione si suddivide in due fasi;

Nella prima fase la particella solida libera molecole, quindi si scioglie, per andare nel liquido di soluzione formando intorno alla particella solida uno strato che ha uno spessore h , diverso a seconda delle condizioni in

cui sta avvenendo la dissoluzione, in questo spessore la sostanza ha una concentrazione uguale alla sua solubilità (c_s). Questo strato può essere chiamato in diversi modi: strato fisso, strato stazionario, strato di diffusione o film liquido stagnante. Quindi a questo punto la sostanza è solubilizzata e molto concentrata. Nella seconda fase del processo si ha una diffusione del farmaco dallo stato fisso al resto del solvente. Nel mezzo di dissoluzione si ha un calo di concentrazione fino ad arrivare alla concentrazione del bulk (il mezzo in inglese si chiama bulk). A mano a mano che le molecole si spostano per diffusione altro solido si solubilizzerà andando di nuovo a saturare la soluzione dello strato fisso e il processo continua fino a quando non si è solubilizzato tutto. La seconda fase è quindi il trasporto del soluto, per diffusione passiva, dalla soluzione satura al resto del solvente. Lo strato di diffusione si satura nuovamente per il passaggio in soluzione di altre molecole.

La velocità di diffusione è data dalla prima legge di Fick.



Equazione di Noyes-Whitney

$$\frac{dM}{dt} = KS(C_s - C_t)$$

Se il processo di dissoluzione è controllato dalla diffusione, la velocità di dissoluzione di una sostanza viene descritta dall'equazione di Noyes-Whitney che descrive il fenomeno di dissoluzione di una particella solida. Questa equazione dice che la quantità di massa di principio attivo che viene disciolta in un certo tempo t è direttamente proporzionale a S (scritta anche come A) che corrisponde all'**area superficiale** del solido che viene esposta all'esodo di soluzione, quindi l'area della particella che si sta dissolvendo. La velocità di dissoluzione di una particella solida è anche direttamente proporzionale a K che è la **costante cinetica di dissoluzione** ed è il rapporto tra il coefficiente di diffusione del soluto (D) e lo spessore dello strato fisso (h), quindi la velocità di dissoluzione è inversamente proporzionale allo spessore dello strato fisso.

$$K = \frac{D}{h}$$

$C_s - C_t$ è la differenza tra la **concentrazione di saturazione del solido** e la **concentrazione nella soluzione al tempo t** . Se vogliamo aumentare la velocità di dissoluzione di un medicinale dobbiamo tenere in mente questa equazione e vedere quali sono i parametri sui quali possiamo agire.

Per quanto riguarda la costante cinetica di dissoluzione k essa dipende da D e h . **D** corrisponde al **coefficiente di diffusione del soluto in quel determinato solvente** e dipende da tanti altri fattori, alcuni legati alla sostanza che si sta sciogliendo altri da dove stiamo solubilizzando la sostanza, in particolare D è direttamente proporzionale alla temperatura del mezzo e inversamente proporzionale alla viscosità del mezzo di diffusione. In vivo il mezzo di dissoluzione è il fluido presente a livello dello stomaco o dell'intestino quindi la viscosità se ho bevuto dell'acqua sarà nulla se invece si sta mangiando sarà molto elevata, per questo è importante sapere quando assumere il medicinale.

D è inversamente proporzionale anche alle dimensioni della sostanza intesa come molecola.

H è invece lo **spessore dello strato fisso** che più è piccolo maggiore è la velocità di dissoluzione. In vitro lo spessore dello strato fisso viene diminuito agitando, in vivo i movimenti dello stomaco o intestino possono far variare lo spessore h . Su questi parametri in vivo possiamo fare poco. Possiamo fare tanto andando invece a modificare l'area superficiale del solido esposta al mezzo di dissoluzione (S), questa dipende da forma (morfologia) e dimensioni. L'area superficiale varia a seconda della morfologia, le polveri possono avere morfologie diverse, possono essere perfettamente sferiche o avere forme irregolari e la morfologia di un principio attivo dipende anche dallo stato solido di un principio attivo.

parentesi: le sostanze solide per quanto riguarda lo stato solido si dividono in sostanze cristalline e amorfe. le cristalline a loro volta possano avere habitus cristallini diversi, cioè la forma del solido diverso oppure polimorfi diversi.

questo fa sì che la stessa sostanza abbia una forma diversa, che fa sì che l'area superficiale del solido esposto al mezzo di dissoluzione sia diverso. La forma è un parametro che influenza l'area superficiale del solido.



L'altro parametro che influenza l'area superficiale della polvere è la dimensione della polvere; se ne riduciamo le dimensioni aumenta moltissimo l'area superficiale quindi, un modo semplice per migliorare la velocità di dissoluzione di un principio attivo è quello di macinarlo fino ad avere le polveri micronizzate (nell'ordine dei micron). Il problema è che i farmaci micronizzati hanno caratteristiche biofarmaceutiche buone ma caratteristiche tecnologiche pessime, per esempio un'importante caratteristica tecnologica è che le polveri devono scorrere bene e le polveri micronizzate hanno una scorrevolezza disastrosa. Bisogna trovare un giusto compromesso tra caratteristiche tecnologiche e biofarmaceutiche.

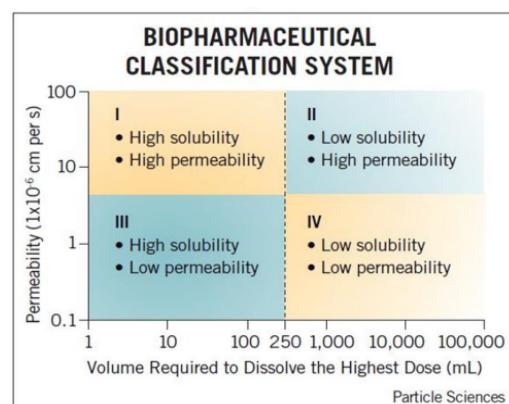
Seguendo l'equazione di Noyes-Whitney risulta che la velocità di dissoluzione è direttamente proporzionale alla differenza di concentrazione tra la concentrazione di saturazione del solido c_s e la concentrazione al di fuori dello strato fisso c_t . Tutti i fattori che portano a un aumento di solubilità portano a un aumento di velocità di dissoluzione ma la solubilità e la velocità di dissoluzione non sono la stessa cosa, la seconda è direttamente proporzionale alla prima ma non dipende solo da quella. A mano a mano che il farmaco passa in soluzione verrà assorbito, in vivo siamo sempre in condizioni di Sink, condizioni nelle quali la concentrazione di una sostanza nel fluido gastrointestinale è sempre al di sotto del 15-20% della concentrazione in soluzione, quindi 0,15 o 0,20, per cui possiamo sempre considerare c_t vicino a 0 e non considerarlo nell'equazione. Quindi l'equazione di Noyes-Whitney nel caso di dissoluzione di un farmaco nel tratto GI diventa:

$$\frac{dM}{dt} = KSCs$$

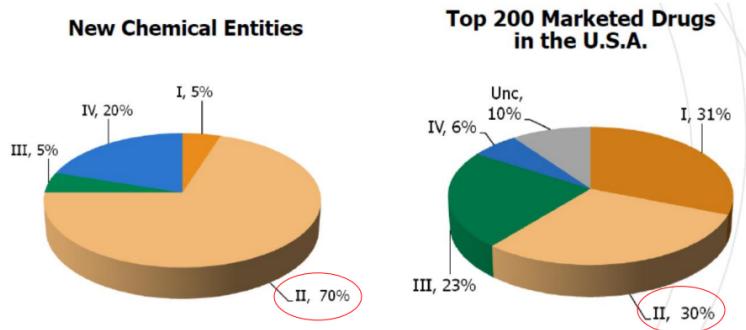
Sistema di classificazione biofarmaceutico (BCS)

Le caratteristiche del farmaco che vanno a influenzare l'assorbimento nella somministrazione orale sono: la diversa solubilità ai diversi pH dei diversi tratti del gastrointestinale, la velocità di dissoluzione in base all'equazione appena vista e la permeabilità del farmaco attraverso la membrana gastrointestinale che è direttamente proporzionale al coefficiente di diffusione del farmaco e al coefficiente di partizione apparente ed è inversamente proporzionale ad h che in questo caso è lo spessore della membrana attraverso la quale sta avvenendo l'assorbimento. Quindi per poter assumere in maniera efficace un medicinale per via orale un principio attivo deve avere principalmente due buone caratteristiche: deve solubilizzarsi nel fluido gastrointestinale ed essere in grado di permeare la membrana gastrointestinale. Nel '95 è stata proposta una classificazione dei principi attivi per vedere se questi potessero essere somministrati per via orale in base a queste due caratteristiche. Questo è il sistema di classificazione biofarmaceutico (BCS), che suddivide i medicinali in base a solubilità e permeabilità. Per solubilità ai fini di questa classificazione non si intende la solubilità assoluta di una sostanza ma bisogna considerare la solubilità di quel principio attivo relativa alla sua dose; un farmaco è definito altamente solubile se la sua dose più elevata è solubile in una quantità di solvente uguale o inferiore a 250 ml (volume di un bicchiere d'acqua, che si beve dopo l'assunzione della compressa) nell'intervallo di pH da 1 a 7.5 (perché sono i pH fisiologici) ad una T di 37°C (T corporea). Un farmaco è invece altamente permeabile se, dopo somministrazione per via orale, si ha un assorbimento di una frazione superiore al 90% della dose somministrata.

Sulla base di ciò il BCS suddivide i reattivi in 4 classi.



I farmaci di classe I hanno un'elevata solubilità ed un'elevata permeabilità quindi, non presentano difficoltà dal punto di vista di formulazione. Farmaci di classe II presentano bassa solubilità ed elevata permeabilità, mentre quelli di classe III hanno alta solubilità e bassa permeabilità; in entrambi questi casi approcci formulativi e produttivi adeguati possono migliorare nettamente la loro biodisponibilità orale, in particolare per quelli di classe II. Infine, nel caso di farmaci di classe IV (bassa solubilità, bassa permeabilità), l'approccio migliore è quella di pensare a vie di somministrazione diverse da quella orale.



Nelle new chemical entities, quindi nuove molecole che si sono dimostrate funzionali dal punto di vista farmaceutico, ma che non sono ancora farmaci, solo il 5% appartiene alla classe I. La maggioranza appartiene alla classe II. Se andiamo a vedere la suddivisione dei farmaci in commercio si passa da un 70% a un 30% dei farmaci di classe II, quindi c'è tanto spazio di lavoro per poter rendere somministrabili per via orale questi medicinali della classe II. La parte grigia nel secondo grafico (unc) comprende la parte di farmaci di cui non si conoscono le caratteristiche perché ancora brevettati.

Somministrazione oromucosale (buccale e sublinguale)

Nella somministrazione orale posso solubilizzare la compressa nell'acqua o assumere direttamente la compressa. Ci sono però altre somministrazioni come le oromucosali che prendono in considerazione due diversi distretti della bocca: via buccale (mucosa della guancia) e sublinguale. In questi casi il principio attivo non viene assorbito nello stomaco ma attraverso la mucosa della bocca o attraverso la via sublinguale. Queste non sono somministrazioni di farmaci che agiscono localmente nel cavo orale, ma attraverso le somministrazioni buccale e sublinguale il principio attivo arriva nel sangue. Bisogna considerare che la mucosa della bocca ha diverse permeabilità a seconda della zona, che il sublinguale ha una superficie di assorbimento non elevata, ma ha un'intensa irrorazione sanguigna, bisogna tenere conto anche del pH che nella saliva è tra 5,5-6,5. Grazie alla leucina possiamo sfruttare la via di somministrazione buccale per avere delle formulazioni che siano mucoadesive; il vantaggio è che queste hanno una faccia adesiva e una che è un polimero che evita che il principio attivo venga rilasciato "dall'altra parte" e che quindi venga deglutito e non assorbito dalla mucosa e il fatto di stare attaccato serve anche se si vuole avere un rilascio prolungato nel tempo del principio attivo. Questa via di somministrazione è veloce e il principio attivo assorbito entra nella vena giugulare e quindi direttamente nella circolazione sistemica senza passare dal fegato. Entrambe sono un'ottima alternativa alla via orale, della quale mantengono numerosi vantaggi (accessibilità, accettabilità da parte del paziente). Inoltre sono particolarmente utili nel caso di farmaci con elevato effetto di primo passaggio o degradati da pH acido o da enzimi intestinali o che devono avere un'azione rapida. Queste vie di somministrazione sono adatte però solo per principi attivi potenti, quindi con un dosaggio basso. La differenza del sublinguale rispetto al buccale è che l'epitelio sotto la lingua è sottilissimo quindi il farmaco somministrato per questa via arriva in circolo molto velocemente, nel giro di qualche minuto, è infatti utilizzato per i principi attivi che devono agire velocemente, è un'alternativa, come velocità, all'endovena.

VIE DI SOMMISNISTRAZIONE

La forma più usata per via rettale sono le supposte o suppositori, ma si usano anche capsule rettali. Il medicinale si inserisce per via rettale sia per avere un effetto sistematico che locale.

Per quanto riguarda l'effetto sistematico di questo medicinale, il meccanismo con cui il farmaco viene liberato dalla forma farmaceutica dipende dalla tipologia di supposta. Le supposte possono essere a base di eccipienti lipofili o a base di eccipienti idrofili, il meccanismo di liberazione cambia a seconda dell'eccipiente.

Il meccanismo di liberazione di una supposta lipofila deve fondere alla temperatura corporea e formare un liquido dalla quale il principio attivo deve ripartire.

Nel caso della supposta idrofila, si solubilizza all'interno del rettale e il principio attivo fonde nella mucosa rettale.

Indipendentemente del meccanismo di liberazione del principio attivo, nel momento in cui il principio è solubilizzato nel muco rettale, nel caso della somministrazione per effetto sistematico, questo principio attivo deve arrivare nel sangue.

Il retto è irrorato da tre vene:

- **vena emorroidale superiore**
- **vena emorroidale inferiore**
- **vena emorroidale media**

Anatomia del retto

Lunghezza totale 15-20 cm, diviso in ampolla rettale (superiore, 12-14 cm) e tratto anale.

- Mucosa priva di villi.
- Contiene muco (2-5 ml, pH 7,2)
- Altamente irrorato da 3 vasi sanguigni: la vena emorroidale inferiore e media confluiscono direttamente alla vena cava inferiore (non passano dal fegato), la vena emorroidale superiore invece confluisce nella vena porta e quindi al fegato.

Hanno tutti destini diversi, la vena emorroidale media e inferiore vanno alla vena cava, quindi arrivano nel retto. La vena emorroidale superiore porta alla vena porta e quindi arriva nel fegato. Il destino del medicinale dipende della posizione in cui viene somministrato, la somministrazione di un principio attivo per via rettale evita il passaggio del principio attivo nel fegato.

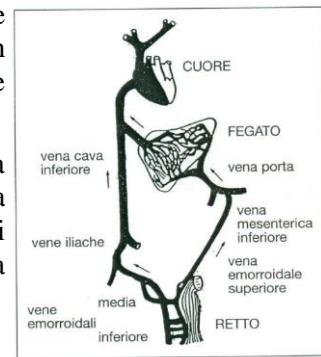


FIGURA 9.144
Vie di trasporto di un farmaco assorbito attraverso il retto.

Vantaggi

La somministrazione rettale è un'alternativa alla somministrazione orale.

Viene utilizzata in caso di:

- irritazione gastrica provocata dal farmaco

- farmaci instabili a pH gastrico o con grande effetto di primo passaggio (se questi farmaci a pH gastrico non vengono assorbiti a livello dello stomaco, ma al livello dell'intestino, allora in questo caso possono essere somministrati per via orale)
- dopo chirurgia gastrointestinale
- durante vomito
- pazienti non cooperanti (bambini)

Svantaggi

- modesta area di assorbimento (questo perché la modifica del retto non è lungo, quindi non è presente un'area di assorbimento elevato)
- assorbimento non costante
- facile irritazione (possibile espulsione prima dell'assorbimento, nel caso in cui la supposta non viene inserita in maniera corretta)
- inattivazione locale da parte dei batteri

La somministrazione per vie parentali può essere diversa da quella rettale, alcuni medicinali arrivano nel sangue per avere effetto sistematico nelle vie endovenosa, intramuscolare e sottocutanea. Altri sono usati per avere effetto locale.

Vie parenterali:

- endovenosa (e.v.)
- intramuscolare (i.m.)
- sottocutanea (s.c.)
- intradermica,
- intrarteriosa
- intratecale
- intracardiaca, ecc.

TABELLA 5.5 Vie di somministrazione parenterale.

Vie di somministrazione	Effetto
Endovenosa	Sistematico
Intramuscolare	Sistematico
Sottocutanea	Sistematico
Intradermica	Locale
Intraarteriosa	Locale
Intratecale	Locale
Intraarticolare	Locale
Intrapleurica	Locale
Intracardiaca	Locale

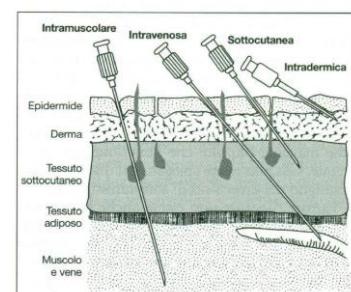


FIGURA 5.20

Principali vie di somministrazioni parenterali (modificata da A.T. Florence, D. Attwood, *Physico-chemical principles of pharmacy*, 2nd Ed., Mac Millan Press Ltd., London 1988).

Somministrazione endovenosa

Si amministra direttamente nel sangue. È la via che non possiede un tempo di attesa. Può avvenire con unica iniezione (bolo) oppure per infusione continua (dopo ad esempio un intervento chirurgico, quando non possiamo mangiare o bere) a velocità regolabile (per alimentazione parenterale o farmaci quali eparina)

Vantaggi

- Assorbimento **immediato e completo**, quindi non abbiamo bisogno di tempo di assorbimento (100% della dose somministrata) Particolarmente adatta per terapia d'urgenza anche perché

permette di regolare la dose in base alla risposta: convulsioni (fenitoina, diazepam, fenobarbital), attacchi asmatici (idrocortisone), aritmie cardiache, crisi ipertensive, shock anafilattico (adrenalina)

- Evita metabolismo di primo passaggio
- Adatta alla somministrazione di farmaci troppo irritanti per altre vie
- Adatta alla somministrazione di grandi quantità di liquido.

Svantaggi

- Molto invasiva
- Richiede personale specializzato
- Difficoltà di rimozione del farmaco in caso di problemi. (durante la velocità dell'assorbimento se si inserisce qualcosa che può essere dannoso per il paziente sarà impossibile eliminarlo)
- Solo soluzioni acquose isotoniche con il sangue o emulsioni O/A.

Attenzione alla sterilità. (richiede un alto livello di sterilità, questo può diventare un svantaggio per questa via, altrimenti si possono introdurre dei microorganismi che possono essere dannosi per l'organismo)

Somministrazione intramuscolare

È la via di mezzo tra l'endovena e sottocutanea.

Siti di iniezione: grande gluteo, vasto laterale della coscia, muscolo deltoide della spalla.

Vantaggi:

- effetto meno rapido rispetto a e.v, ma generalmente più rapido rispetto a via sottocutanea e orale.
- possibilità di somministrare forme farmaceutiche a rilascio modificato (forme a rilascio prolungato quali suspensioni acquose (penicilline a lento assorb.) e soluzioni oleose) (ridurre la velocità del rilascio del principio attivo per diminuire il numero di somministrazione)

Svantaggi:

- non adatta a grandi volumi
- necrosi tissutale locale (dopo iniezione di soluz. alcaline)
- lesioni vascolari o nervose
- Velocità di assorbimento molto variabile in funzione di: sito dell'iniezione (più elevata nel deltoide rispetto al gluteo); caratteristiche del farmaco; proprietà fisiche della preparazione liquida (volume iniettato, concentrazione del farmaco, soluzioni acquose a pH fisiologico con assorbimento rapido, soluzioni oleose con assorbimento lento e incompleto, viscosità)
- Attenzione alla sterilità.

Somministrazione sottocutanea

Il farmaco è iniettato nel tessuto connettivo immediatamente sottostante la pelle. Area con minore flusso di sangue rispetto ai muscoli, quindi assorbimento più lento.

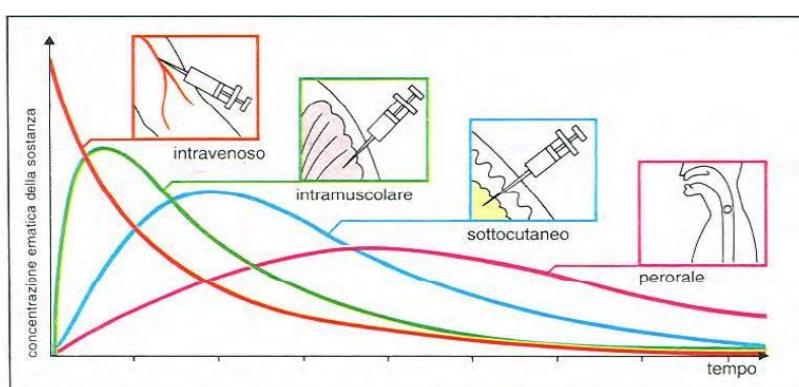
Tuttavia, un'area di assorbimento può essere elevata perché i tessuti sottocutanei sono lassi.

Vantaggi

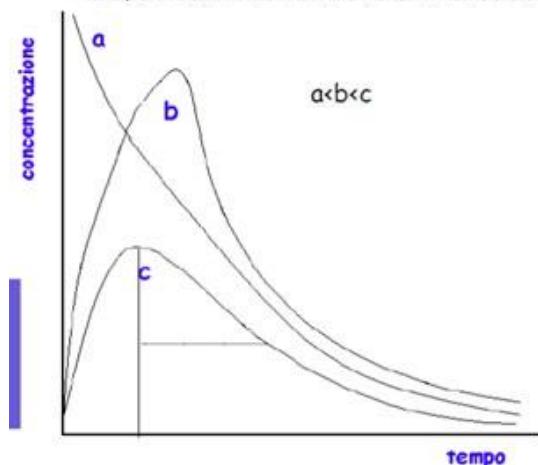
- Automedicazione (possibilità di farlo da solo)
- Assorbimento lento e prolungato nel tempo è vantaggioso per ridurre evitare una risposta troppo intensa e per ridurre la frequenza di somministrazioni (es insulina ed eparina)
- Adatta a veicoli oleosi (si possono somministrare sottocutanei soluzioni in cui il veicolo principale è oleoso)

Svantaggi:

- Solo piccoli volumi (2 ml)
- Più dolorosa rispetto a intramuscolare per maggior numero di terminazioni nocicettive
- Possibile irritazione nel sito di somministrazione



B. Tipo di somministrazione e decorso temporale della concentrazione della sostanza



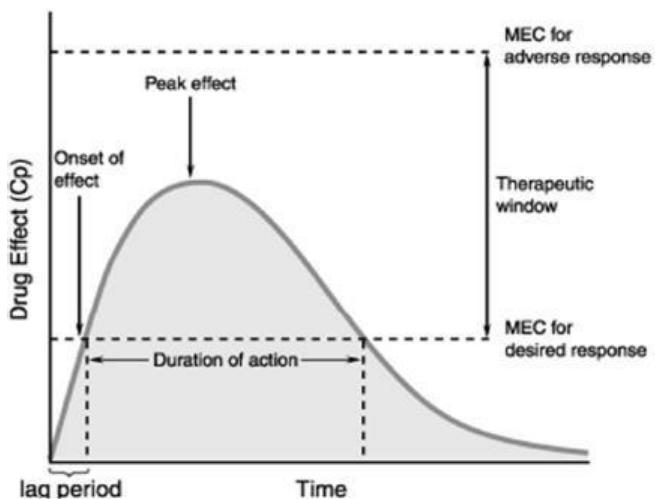
- La curva (a) per via endovenosa con assorbimento immediato e completo al 100%.

- La curva (b) per via intramuscolare con un tempo di latenza (è il tempo necessario dopo la somministrazione per ottenere l'inizio dell'effetto del farmaco).

- La curva (c) per via orale.

Curve concentrazione-tempo di una identica dose
dello stesso farmaco somministrato allo stesso
paziente per via endovenosa (a), intramuscolare (b)
e orale (c)

Curva plasmatica-tempo (dopo somministrazione orale), principali parametri



Intervallo (finestra) terapeutico: intervallo di tempo durante il quale il farmaco svolge la sua azione

T_{max} (peak): tempo necessario a raggiungere la **concentrazione massima**
C_{max} Lag time: tempo necessario per raggiungere la MEC

Durata dell'azione: intervallo di tempo in cui la concentrazione è > MEC.

AUC: area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo

Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

BIODISPONIBILITÀ'

Biodisponibilità è il rapporto tra la quantità di farmaco presente nella circolazione generale (AUC) e la dose somministrata.

$$F = \frac{[AUC]}{Dose}$$

Biodisponibilità assoluta (F_{ass}):

Frazione della dose di farmaco che arriva nella circolazione generale senza subire processi di primo passaggio dopo la somministrazione per una qualunque via di somministrazione.

Nel caso di un farmaco somministrato per e.v., il 100% è nella circolazione sanguigna.

Nel caso in cui vengono somministrate e.v e per un'altra via di somministrazione dosi diverse, occorre introdurre un fattore di correzione.

La F_{ass} di un farmaco è quindi:

$$F_{ass} = \frac{[AUC]_{via\ di\ somministrazione}}{[AUC]_{e.v.}} \cdot \frac{Dose_{e.v.}}{Dose_{via\ di\ somministrazione}}$$

Biodisponibilità relativa (F_{rel}):

Biodisponibilità di una formulazione test rispetto a quella di una formulazione di riferimento contenente lo stesso farmaco, **nella stessa dose e somministrata per la stessa via**.

$$F_{rel} = \frac{[AUC]_{test}}{[AUC]_{rifer}}$$

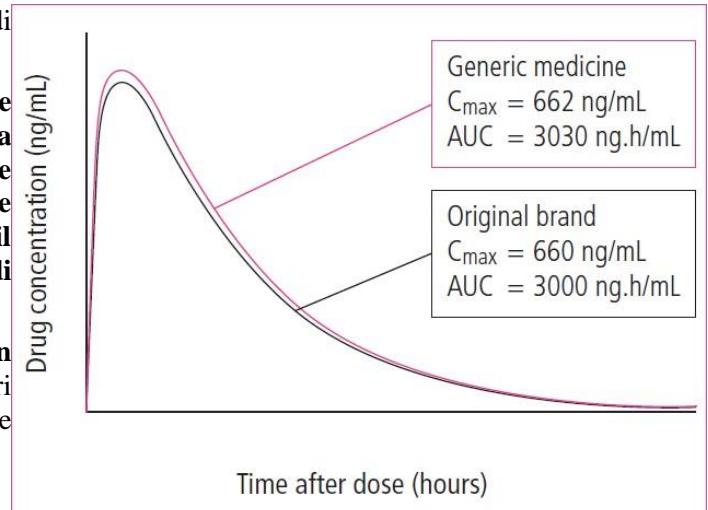
La biodisponibilità relativa è anche un parametro importante per andare a definire i farmaci bioequivalenti. Un medicinale è equivalente se ha la stessa biodisponibilità relativa cioè somministrato per la stessa via.

BIOEQUIVALENZA

La bioequivalenza è un'estensione del concetto di biodisponibilità relativa.

L'art. 10 del D.Lgs 219/2006 definisce come **medicinale equivalente** "un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità".

Si considerano bioequivalenti due prodotti che **non differiscono fra loro più del 20%** di tutti i parametri principali (Cmax, Tmax, AUC) delle curve concentrazione plasmatica/tempo



In alcuni casi la bioequivalenza può essere dimostrata mediante test di equivalenza. Il problema dei medicinali equivalenti è l'equivalenza della specialità del medicinale.

Sopra abbiamo una curva plasmatica con i 3 parametri principali che sono le 15% più bassi rispetto al medicinale di riferimento. Un'altra azienda ha sviluppato un altro equivalente che rispetto al medicinale originale è il 15% in più ed è per questo che la curva in rosso si trova sopra la curva del medicinale originale. Quindi sono equivalenti ma comunque diverso fra di loro.

ECCIPIENTI

Un medicinale finito contiene, oltre al principio attivo, una serie di sostanze dette eccipienti.

Definizione da Farmacopea Europea: un **eccipiente** si definisce come un qualsiasi componente, oltre all'API (Active Pharmaceutical Ingredient, ossia il principio attivo), presente in una preparazione farmaceutica o utilizzato per la sua fabbricazione.

Senza gli eccipienti non si può ottenere un medicinale finito.

Attenzione alla differenza tra i termini preparazione e produzione: si parla di "preparazione" quando il medicinale viene allestito su piccola scala, in farmacia; "produzione" va a indicare che il farmaco viene prodotto su larga scala, a livello industriale. Parlano di eccipienti è indifferente usare l'uno o l'altro termine poiché questi saranno presenti sia nei medicinali galenici che in quelli industriali.

Oltre a consentire la formulazione del farmaco, gli eccipienti hanno un ruolo fondamentale anche sulla biodisponibilità del medicinale finito. Uno degli aspetti di cui la tecnologia farmaceutica si occupa è proprio lo studio di una adeguata formulazione, e quindi la scelta degli eccipienti più adatti.

In generale tutti gli eccipienti devono essere **sicuri** (GRAS, ossia Generally Recognised As Safe, questo sulla base di test tossicologici), oltre che **con qualità costanti ed efficaci**, quindi in grado di svolgere la propria funzione.

Classificazione degli eccipienti: ORIGINE

Gli eccipienti possono essere classificati sulla base di diversi parametri, uno è l'origine; in base a come viene ottenuto l'eccipiente si distinguono in:

- **Sintetici** (ad esempio il Polivinilpirrolidone, polimero prodotto esclusivamente per sintesi)
- **Semisintetici** (prodotti partendo da una sostanza naturale che viene poi modificata a livello chimico-fisico; ad esempio, i derivati della cellulosa, come l'idrossipropilmethylcellulosa (HPMC))
- **Naturali** (a loro volta distinguibili in base all'elemento naturale da cui derivano: piante, alghe, insetti animali, minerali. Esempi: gomma arabica, eccipiente di origine naturale-vegetale; caolino, eccipiente di origine naturale-minerale)

Classificazione degli eccipienti: STRUTTURA CHIMICA

- **Inorganici**
- **Organici** (zuccheri, polisaccaridi, proteine..)

Classificazione degli eccipienti: FUNZIONE

Ciò che interessa maggiormente dal punto di vista tecnologico è la funzione dell'eccipiente, il ruolo che esso svolge nella formulazione farmaceutica. Da ricordare che uno stesso eccipiente può svolgere funzioni diverse in formulazioni diverse, ma anche all'interno di una stessa. Si distinguono in

- Eccipienti di **costituzione**:

- Diluenti: sostanze inerti usate per aumentare la massa, così che la forma farmaceutica sia effettivamente producibile e somministrabile. Prendendo in esempio la produzione di una capsula, questa sarà costituita da un involucro contenente una polvere in cui presenta il principio attivo: se però la dose di principio attivo da somministrare è troppo bassa, bisogna colmare il corpo della capsula con un eccipiente diluente. Stesso discorso per la preparazione di compresse: ammettendo che il principio attivo sia comprimibile, e quindi sufficiente alla formazione della compressa, le dosi risulterebbero comunque troppo basse e la compressa risultante troppo piccola per essere adeguatamente maneggiata.

I diluenti hanno anche altre proprietà tecnologiche, tra cui la scorrevolezza (o scorrimento), in assenza della quale non si ha un riempimento uniforme della matrice (parte della macchina usata per la produzione di compresse). Ciò comporta una produzione di compresse aventi pesi diversi tra loro, contenenti quantità diverse di API.

- Assorbenti: sostanze in grado di assorbire l'umidità atmosferica, che può influenzare negativamente la stabilità del medicinale.
- Adsorbenti: sostanze in polvere in grado di adsorbire liquidi. Utili nel caso in cui si abbia un API sottoforma di liquido e lo si voglia far diventare polvere per la costruzione di una compressa.

- Eccipienti di **produzione**: servono per poter produrre fisicamente la forma farmaceutica.

- Leganti: sostanze che tengono assieme più polveri, le “legano” appunto. Si prenda il caso di una compressa, che è formata proprio da più polveri che devono legarsi tra loro. Parliamo di sostanze aventi proprietà adesive o coesive. I leganti sono molti, si usano sia nella compressione diretta che in granulazione, e avranno caratteristiche differenti a seconda della tecnica per cui vengono usati. Possono essere degli zuccheri come il saccarosio, il glucosio e il sorbitolo, oppure possono essere polimeri di origine naturale come la gelatina e l'amido o di origine semisintetica come tutti i derivati di amido e cellulosa, ma anche di origine sintetica come il PVP.
- Glidanti (agenti di scorrevolezza): eccipienti che vengono aggiunti quando la polvere non ha scorrevolezza di per sé. Per scorrevolezza si intende la capacità di una polvere di scorrere su di un piano inclinato; quindi, è ovvio che tanto più le particelle della polvere saranno sferiche più questa scorrerà bene. I glidanti migliorano lo scorrimento poiché sono molto piccoli e riescono ad insinuarsi tra le irregolarità della particella dandole una forma più sferica, che quindi scorrerà meglio. Un esempio è il talco, le cui particelle hanno dimensioni piccolissime, tant’è che si dice sia impalpabile (tenendolo tra i polpastrelli non se ne percepiscono le dimensioni).

I glidanti possono anche ridurre la tendenza delle particelle di polvere ad aderire le une alle altre, come risultato si avrà comunque una maggiore scorrevolezza.

- Agenti antifrizione: i lubrificanti e gli antiaderenti.

Per lubrificante si intende una sostanza che riduce l’adesione della compressa alle parti meccaniche della macchina di produzione della compressa stessa; la macchina è costituita da più parti, tra cui un foro detto matrice e dei sistemi metallici che entrano in contatto con la compressa: il lubrificante evita l’adesione tra il metallo e la compressa, così che non si perdano delle quantità di prodotto. I lubrificanti che hanno maggiore efficacia sono sostanze lipofile,

per cui se ne dovrà mettere la minima quantità necessaria, in quanto avranno un effetto negativo sulla liberazione del principio attivo. Esistono anche lubrificanti idrofili ad alto peso molecolare, che quindi non hanno effetti negativi sulla liberazione dell'API, ma l'efficacia sarà ridotta.

Gli antiaderenti sono le stesse sostanze che agiscono come lubrificanti, con la differenza che l'antiaderente fa sì che la miscela di polveri non si attacchi alle pareti del macchinario (e non la compressa).

- Tensioattivi: sostanze composte da una parte polare (testa) e una apolare (coda), e per questa caratteristica vengono usati per produrre sistemi dispersi, in particolare le emulsioni (sistema disperso liquido-liquido, come olio-acqua). Esempio: sistema olio-acqua: se sottoposti a miscelazione si formerà una dispersione, ma lasciando passare qualche minuto si nota come questi torneranno a separarsi. Perché? L'emulsione ha un'alta energia interna, che tenderà al minimo, puntando a ridurre l'area di contatto tra le due fasi immiscibili (ΔS); le goccioline di olio disperse in acqua hanno un'area superficiale a contatto con l'acqua, sicuramente maggiore rispetto a quando i due liquidi sono separati e l'interfaccia di separazione è l'unica zona di contatto. Se invece si va ad agire sulla tensione interfacciale (γ) riducensola, ci sarà una diminuzione di energia senza che venga abbassata ΔS , e questo è il ruolo dei tensioattivi.

$$E = \gamma \Delta S$$

Si usano nelle forme liquide, ma anche nelle forme solide (comprese); in questo caso però il tensioattivo sarà idrofilo, ed è utile per facilitare l'entrata dell'acqua: hanno funzione di liberazione, non di produzione.

- Plastificanti: i polimeri sono molecole ad alto peso molecolare, per cui solitamente sono sostanze amorfe che non fondono ma arrivano a una temperatura detta **temperatura di transizione vetrosa** (Tg), alla quale la sostanza passa dallo stato vetroso allo stato gommoso; se il vetroso vedrà la sostanza come rigida e quindi fragile, il gommoso la rende flessibile. Un plastificante è aggiunto a un polimero per abbassarne la Tg. È importante perché andando a rivestire ad esempio una compressa con un polimero, questo film dovrà essere plastico altrimenti un'eccessiva rigidità va a compromettere l'uniformità del rivestimento.

Plastificanti nella gelatina: la gelatina necessita di un plastificante perché questa di per sé è rigida. L'acqua è un ottimo plastificante di sostanze idrofile.

- Umettanti: usati nelle forme semisolide per applicazione cutanea. Servono a ridurre l'evaporazione di acqua, quindi favorire un certo livello di umidità della cute che influisce sulla liberazione del farmaco. Si parla di evaporazione d'acqua a livello cutaneo perché fisiologicamente il genere umano suda costantemente (perspiratio insensibilis).
- Viscosizzanti: polimeri idrofili usati in preparazioni liquide per aumentarne la viscosità. Utili in caso di sistemi liquidi dispersi, in cui abbiamo due fasi immiscibili (olio-acqua) o un principio attivo non solubilizzato (sospeso in soluzione); quindi i sistemi dispersi sono fondamentalmente emulsioni e dispersioni. Aumentano la viscosità della fase disperdente (l'acqua nel caso del sistema olio-acqua) in un sistema bifasico, così da aumentarne anche la stabilità.

- Eccipienti di **liberazione**: usati per modificare la liberazione del principio attivo da una forma farmaceutica.
 - Disgreganti: sostanza aggiunta ad una compressa o ad un granulato per favorirne la disgregazione. Contrastano quindi l'effetto del legante, usato in fase di produzione della compressa.

- Bagnanti: nelle formulazioni solide vengono usati come bagnanti i tensioattivi con altro HLB (bilancio idrofilo-lipofilo), quindi idrofili, che favoriscono la liberazione dell'API.
- Eccipienti per il rilascio modificato: è una branca enorme della tecnologia farmaceutica. Molto generalmente si fa riferimento a tutti gli eccipienti in grado di modificare il rilascio del farmaco (sia nel tempo che nel luogo).

CONSERVANTI

I conservanti vengono utilizzati prevalentemente nelle preparazioni liquide a base acquosa e servono ad impedire la proliferazione dei microorganismi (azione batteriostatica) o ad uccidere i microorganismi presenti nella forma farmaceutica (azione battericida). I microorganismi in questione sono di qualsiasi genere, sia patogeni che non patogeni.

Si usano i conservanti in quanto le preparazioni a base acquosa prive di conservanti hanno una stabilità nel tempo, dal punto di vista della qualità microbiologica, molto breve, cioè dopo pochi giorni la preparazione a base acquosa diventa contaminata dai microorganismi. Il livello di microrganismi accettabile in una forma farmaceutica cambia in base alla via di somministrazione; nel caso di una via di somministrazione orale non si ha la necessità di avere prodotti sterili, ma si deve soltanto evitare che il livello di microorganismi non cresca nel tempo. Invece, nelle preparazioni farmaceutiche destinate ad altre vie di somministrazione il livello deve essere basso, addirittura per via parenterale è richiesta l'assenza completa di microrganismi, cioè si deve avere sterilità.

I conservanti sono detti anche preservanti o antimicrobici.

La stessa sostanza può avere effetti diversi a seconda della concentrazione, azione batteriostatica se la concentrazione è più bassa mentre azione battericida se la conservazione è più elevata.

I conservanti autorizzati, quindi, si possono inserire in preparazioni destinate a tutte le vie di somministrazione, mentre ci sono altri che sono autorizzati solo per specifiche vie di somministrazione.

Vengono chiamati eccipienti di conservazione perché sono eccipienti che servono a mantenere la qualità di una forma farmaceutica. Una forma farmaceutica deve possedere un certo grado di qualità nel momento in cui viene prodotta e la stessa forma deve mantenere la medesima qualità nel tempo.

La Farmacopea afferma che determinati parametri non possono cambiare entro limiti prefissati, la qualità deve essere mantenuta per un certo periodo di tempo che è il periodo che serve a dare la validità alla forma farmaceutica. I medicinali, come gli alimenti, hanno una data di scadenza perché per tanti motivi, come la contaminazione microbiologica o l'ossidazione, potrebbero non mantenere nel tempo la stessa qualità. A tale scopo si inseriscono gli eccipienti di conservazione.

ANTIOSSIDANTI

Gli antiossidanti servono ad evitare l'ossidazione di un componente della preparazione. L'ossidazione avviene per via dell'ossigeno dell'aria che in alcuni casi può andare a ossidare prodotti contenuti nella formulazione; questo fenomeno nella maggior parte dei casi avviene sul principio attivo, quindi, è il principio attivo che si degrada e, solo in alcuni casi, vi può essere l'autossidazione dei grassi che vengono usati come eccipienti.

Per impedire l'ossidazione di un qualunque componente presente nella forma farmaceutica vi sono diverse strategie:

- inserire un eccipiente opportuno detto antiossidante;
- utilizzare un confezionamento tale che impedisca l'entrata dell'ossigeno. Le compresse in Italia non si possono vendere sfuse ma solamente nel blister, che è costituito da un materiale tale da impedire l'entrata di ossigeno.

La stabilità può essere aumentata sia mediante scelte tecnologiche sia mediante tecniche di confezionamento.

Gli antiossidanti possono agire in maniera diversa:

- sostanze che si ossidano molto facilmente sono agenti riducenti (si ossida l'eccipiente e non il principio attivo);
- sostanze che bloccano le reazioni radicaliche;
- sostanze utilizzate come agenti sequestranti (sali di EDTA).

ECCIPIENTI DI PRESENTAZIONE

Sono gli eccipienti che migliorano le caratteristiche organolettiche del medicinale: sapore e colore. Le caratteristiche organolettiche di un medicinale sono molto importanti, in particolare il sapore per medicinali ad uso pediatrico.

Il colore è importante sotto diversi punti di vista:

- dal punto di vista del sapore: gli aromatizzanti sono di origine sintetica e se hanno questa origine sono di colore bianco. Si associa al sapore un determinato colore; se si prepara uno sciroppo per bambini al sapore di fragola si aggiunge un colorante che abbia una colorazione rossa. Si mette, infatti, il colorante che abbia lo stesso colore del sapore che la sostanza dovrebbe avere.
- se si ha una preparazione solida: alcune compresse sono bianche altre colorate, la filmatura colorata della compressa può essere per l'anziano o per una persona che assume tanti medicinali un modo semplice per riconoscere il medicinale.

Ogni colore viene associato ad una diversa tipologia di medicinale; i medicinali che sono destinati a curare il tratto urinario, ad esempio, sono azzurro/blu, gli integratori di vitamine, invece, hanno colori gialli o rossi in quanto si associano questi colori a qualcosa di energizzante.

Gli aromatizzanti ed edulcoranti sono entrambi eccipienti usati per migliorare la palatalità di una forma farmaceutica, ovvero per mascherare il sapore sgradevole del principio attivo, quindi vengono utilizzati per l'obiettivo del mascheramento del sapore, in inglese taste masking.

Il sapore non è dato solo dal gusto ma per esempio il sapore di una bevanda o di un cibo è la combinazione di tre sensazioni che sono il gusto, l'olfatto e la sensazione tattile e termica. Sensazione termica in quanto una bevanda fredda e una calda non hanno lo stesso sapore perché, oltre al gusto, è importante anche questa sensazione, la tattile rappresenta la consistenza.

Gli organi del gusto sono le papille gustative che si trovano sulla lingua e servono a riconoscere il dolce, il salato, l'amaro, l'acido,... La loro distribuzione non è uniforme.



Si maschera il sapore solo per la somministrazione per via orale.

Le preparazioni per via orale possono essere solide, semi solide o liquide.

Nei solidi il mascheramento dei sapori viene fatto con un rivestimento, filmatura o confettatura. I medicinali in forma solida vengono rivestiti per diversi motivi:

- motivo visivo: si mette una miscela per la filmatura che oltre al polimero presenta anche il colorante;
- per mascherare il sapore;
- per modificare il rilascio del principio attivo.

La filmatura deve essere fatta con polimeri solubili in acqua perché l'obiettivo di una filmatura il cui fine ultimo è soltanto mascherare il sapore è quello di impedire il contatto tra il principio attivo e le papille gustative, quindi, deve resistere per un tempo molto breve.

CONFETTATURA E FILMATURA

Sono due tecniche che vengono entrambe utilizzate per il rivestimento delle compresse.

La filmatura viene fatta con polimeri, quindi, lo strato che si aggiunge è molto sottile e l'incremento di peso è minimo rispetto alla compressa che viene rivestita. La compressa rivestita si chiama nucleo e viene avvolta da uno strato molto sottile di polimero.

La confettatura prevede un nucleo centrale che è dato dalla compressa, rivestito a sua volta, da molti strati di materiale zuccherino. Pertanto, questo processo non sarà in grado di conferire una modificazione del rilascio della compressa ma va bene per il mascheramento dei sapori.

Di confetti ce ne sono molto pochi perché è un metodo più lungo e costoso, la filmatura va per la maggiore.

Nelle preparazioni liquide si vanno ad aggiungere degli aromatizzanti o aromi.

Gli aromi, in generale, possono essere naturali, sintetici completamente o natural simili, cioè sostanze che, chimicamente, hanno la stessa struttura dell'aroma estratto dalla frutta per esempio, ma sono prodotti di sintesi. I naturali possono avere forme diverse, vengono ricavati tramite estrazione e al termine di essa si hanno le essenze o gli olii essenziali. Sono liquidi e a base oleosa. Se devono essere aggiunti ad una preparazione a base acquosa si utilizza l'alcol per renderli miscibili con l'acqua; si possono anche avere estratti secchi o molli che sono a base acquosa.

Per definizione le tinture sono idro alcoliche, i liofilizzanti sono solidi. Utilizzare un'essenza non è la stessa cosa di utilizzare una tintura.

Indicazioni per la copertura dei sapori:

Salato: cacao, anice, menta, liquerizia, arancia, ciliegia, mandarino,

Amaro: cacao, menta, liqueriza, ciliegia,

Acido: limone, arancia, mandarino, fragola, frutti di bosco,

EDULCORANTI

Spesso si utilizzano edulcoranti, zuccheri usati come diluenti che sono anche dolcificanti.

In questa tabella si vedono una serie di edulcoranti. La prima colonna è il potere edulcorante del quale la sostanza di riferimento è il saccarosio, tutti gli altri hanno un potere edulcorante riferito a quello del saccarosio, in particolare può essere più alto o più basso del primo. L'aspartame ha un potere di centinaia volte maggiore del saccarosio e ne serve molto meno per avere lo stesso gusto. Di fianco vi è la solubilità in acqua, in alcol etilico e nella glicerina che sono i solventi che si possono usare per via orale.

	Solubilità (g/ml a 20 °C)				
Potere edulcorante	Acqua	Acqua bollente	Alcol etilico	Glicerina	
Saccarosio	1,0	2,0	5,0	0,006	-
Fruttosio	1,3-1,7	3,3	-	0,057	-
Glucosio	0,7	1,0	-	0,017	-
Maltosio	0,32	0,5	-	-	-
Mannitolo	0,5	0,18	-	0,012	0,056
Lattosio	0,16	0,2	0,38	-	-
Sorbitolo	0,6	0,83	2,22	-	-
Xilitolo	1,0	0,6	-	0,012	0,001
Maltitolo (Malto)	0,75	0,5	-	-	-
Sciroppo di glucosio idrogenato (Lycasir)	0,7	-	-	-	-
Saccarina	500	0,0034	0,04	0,032	0,02
Saccarina sodica	300	0,83	-	0,02	-
Saccarina calcica	300	0,39	-	0,21	-
Aspartame	160	0,01	-	0,004	-
Ammonio glicerinato	50	-	-	-	-
Acesulfame	180-200	0,25	0,4	0,021	0,03
Neoesperidina	1000-1800	-	-	-	-
Sodio ciclamato	30	-	-	-	-
Sucralosio	500-600	-	-	-	-
Tauratina	2000-3000	-	-	-	-

Per migliorare la presentazione si hanno anche i coloranti che servono per migliorare l'aspetto e per riconoscere un medicinale. In base alla direttiva 2003/35/CE si possono utilizzare ad uso farmaceutico tutti i coloranti permessi anche ad uso alimentare. Nel caso del medicinale il colorante è utilizzato in quantità molto inferiori rispetto alle quantità contenute in un alimento o in una bevanda; di conseguenza, non si hanno problemi dal punto di vista della tossicità. I coloranti si riconoscono perché sono indicati con il codice E, da E100 a E199. Per le preparazioni liquide si sceglie il colorante in base all'aroma contenuto nello sciroppo, mentre nel caso dei solidi in base a dove il farmaco deve andare ad agire.

I coloranti possono essere solubili e insolubili in acqua; in una preparazione liquida ad uso orale sono solubili in acqua. Al contrario i coloranti utilizzati per i solidi sono insolubili in acqua in quanto nel tempo, se il colorante è solubile, può migrare nella forma farmaceutica, generando un problema di natura tecnologica.

Lezione di Metodologie sperimentali per la preparazione dei farmaci #5 del 16/03/2023

Docente: Nadia Passerini

Sbominatore: Chiara De Benedetto

Revisore: Chiara D'Incecco

Proprietà tecnologiche delle polveri

La maggioranza degli eccipienti e principi attivi è data da solidi in forma di polvere. Le proprietà tecnologiche delle polveri si suddividono in:

Proprietà fondamentali:

- Dimensioni
- Forma
- Area superficiale specifica
-

Proprietà derivate, che dipendono dalle precedenti:

- Densità
- Scorrimento
- Porosità

Dimensioni

Per un principio attivo è importante conoscere le dimensioni di una polvere perché la velocità di dissoluzione, come descritto dall'*equazione di Noyes-Whitney* ($v=KA(C_s-C_t)$), è direttamente proporzionale all'area superficiale, che dipende a sua volta dalle dimensioni. Anche per gli eccipienti le dimensioni sono importanti perché vanno ad influenzare densità, scorrevolezza e miscelazione.

Inoltre, la dimensione è un parametro importante nella stabilità delle sospensioni, ovvero dei sistemi bifasici in cui è presente un solido in un liquido in cui non si scoglie. Tendenzialmente il solido, nel tempo, tende a sedimentare verso il basso e la velocità di sedimentazione dipende dalle dimensioni. Inoltre, la conoscenza delle dimensioni è fondamentale per verificare l'efficienza di un processo di macinazione (ridurre le dimensioni).

Metodi per la determinazione dimensionale

Le farmacopee riportano vari metodi:

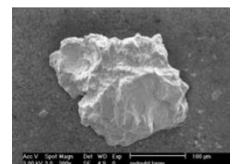
1. Setacciatura
2. Tecniche microscopiche (microscopia ottica o elettronica a scansione (si determina anche la forma))
3. Velocità di sedimentazione

4. Diffrattometria laser
5. Coulter counter

Non c'è un metodo unico che vada bene per polveri di qualsiasi dimensioni, ma per ogni determinata dimensione esistono dei metodi più o meno appropriati.

Ogni tecnica si basa sulla misurazione di una proprietà diversa delle particelle: è necessario verificare qual è la proprietà usata per comprendere il metodo.

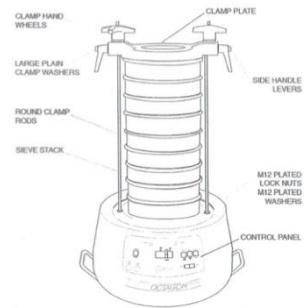
Le particelle di polvere, tranne quelle che vengono prodotte tramite la tecnologia dello spray-dryer che permette di ottenere particelle perfettamente sferiche, presentano aspetto irregolare, come quello riportato nell'immagine.



Per determinare il diametro di particelle irregolari occorre fare riferimento al *diametro sferico equivalente*, ovvero bisogna decidere qual è il diametro equivalente per una grandezza che cambia a seconda della tecnica di misurazione. Ogni tecnica può dare un risultato diverso perché si usa un diametro sferico equivalente differente. Per questo nella scheda tecnica dei medicinali è necessario riportare le dimensioni e con esse la tecnica usata per misurarle.

1) Setacciatura

Tecnica più semplice, meno costosa e, soprattutto, non distruttiva. Sono usati dei setacci che presentano una rete di dimensione diverse (in FU come per tutte le tecniche di analisi tecnologiche sono riportate tutte le info, in questo caso pori del setaccio, i materiali ec.). I setacci vengono impilati, a partire da quello di dimensioni maggiori e arrivando man mano a quelli di dimensioni sempre più piccole. Questi vengono inseriti in un apparecchio detto vibrovaglio. Quest'ultimo, una volta messo in azione, produce una vibrazione (o laterale o dall'alto verso il basso) in modo da far scendere le polveri, le quali si andranno a fermare in un setaccio o nell'altro in base alle loro dimensioni.



In FU sono riportate varie caratteristiche dei setacci (come si vede in tabella) ma il valore importante è quello delle dimensioni nominali delle aperture. I valori vanno da quelli molto grandi a quelli più piccoli che hanno dimensioni nominali delle aperture di 38 micron. Non sono presenti setacci più piccoli di queste dimensioni, infatti la setacciatura è una tecnica che ci permette di stabilire la distribuzione dimensionale di polveri che hanno un diametro maggiore di 38 micron. Questo è dovuto al fatto che polveri più piccole hanno alte proprietà coesive: le dimensioni fanno sì che si formino dei legami intermolecolari tra le particelle. Se si provasse a setacciarle inizierebbero a legarsi tra loro a causa della loro alta area superficiale, quindi la setacciatura andrebbe a misurare le dimensioni di unioni di particelle e non le singole unità.

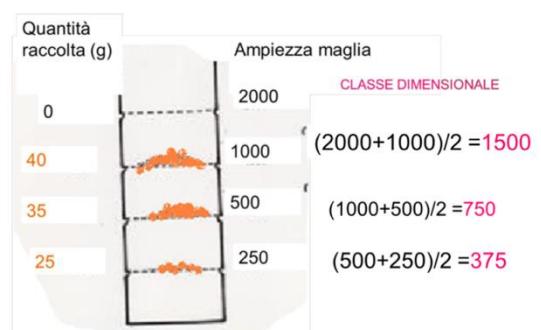
Tabella 2.1.4.-1. - Valori in micrometri

Numero dei setacci (Dimensione nominale delle aperture)	Tolleranza per le aperture			Diametri dei fili		
	+ X	± Y	+ Z	Dimensioni nominali raccomandate	d	d _{max}
11200	770	350	560	2500	2900	2100
8000	600	250	430	2000	2300	1700
5600	470	180	320	1600	1900	1300
4000	370	130	250	1400	1700	1200
2800	290	90	190	1120	1300	950
2000	230	70	150	900	1040	770
1400	180	50	110	710	820	600
1000	140	30	90	560	640	480
710	112	25	69	450	520	380
500	89	18	54	315	360	270
355	72	13	43	224	260	190
250	58	9,9	34	160	190	130
180	47	7,6	27	125	150	106
125	38	5,8	22	90	104	77
90	32	4,6	18	63	72	54
63	26	3,7	15	45	52	38
45	22	3,1	13	32	37	27
38	—	—	—	30	35	24

Per eseguire questa tecnica vengono utilizzati dei setacci in serie calibrate da usare in sequenza geometrica: i setacci adiacenti hanno maglie con apertura in progressione la cui ragione è la radice quadrata di 2 (cioè 1,41). Dato che la setacciatura è una tecnica che viene usata sia per misurare le dimensioni di una polvere di partenza sia per misurare le dimensioni di un granulato, dopo che è stato prodotto, nella tabella sono presenti anche dei valori di numero di setaccio molto elevati. Al di sopra dei 1000 non sono più utilizzati per misurazione delle polveri.

La tecnica di setacciatura prevede come primo step la pesata di una certa quantità di polvere in esame; questa viene poi posta nel setaccio più alto e si aziona lo strumento per circa 5 minuti. A livello industriale è necessario riportare il tempo preciso. Il risultato dell'analisi dimensionale può essere espresso in vari modi. Nell'esempio riportato in figura il primo setaccio presenta un'ampiezza di maglie di 2000, per poi seguire con uno da 1000, uno da 500 e infine uno da 250 micron. Una volta posta una certa quantità nel primo setaccio, la polvere si depositerà nei vari setacci in base alle proprie dimensioni.

Per convenzione la classe dimensionale della polvere che si deposita in un setaccio, è data dalla somma della dimensione del setaccio nel quale è passata la polvere e le dimensioni dei pori su cui si è fermata, diviso due. Quindi, per esempio la polvere che si è fermata a livello del setaccio da 1000, avrà una dimensione media di 1500 micron. Se si ferma qualcosa sulla base del setaccio non si può determinare una classe dimensionale della polvere ma si può solo dire che sarà minore di 250 (il setaccio più piccolo). Lo stesso discorso vale se la polvere si dovesse fermare a livello del setaccio più alto, a quel punto si può solo dire che le dimensioni sono maggiori di 2000.



Il diametro ottenuto con questa tecnica si chiama *diametro setaccio* (d_A) e si riferisce all'apertura del setaccio attraverso il quale passa la particella.

2) Tecnica microscopica

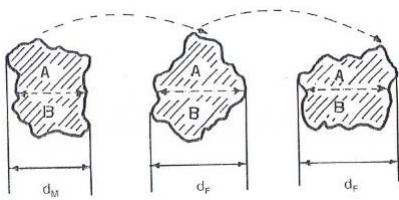
Usando un microscopio ottico si possono misurare particelle di dimensioni tra 0.5 e 300-350 micron. Per poter usare questa tecnica è necessario fare una sospensione prima di inserire la polvere nel vetrino e quindi necessario scegliere un solvente in cui la polvere non si scoglie (per niente) e solo successivamente è possibile osservarla. È un metodo abbastanza lento e come tutti gli altri metodi è necessario scegliere il diametro equivalente. Sono stati sviluppati dei diametri equivalenti: i primi due non dipendono dall'orientamento della particella (la particella può essere orientata in qualsiasi modo sul vetrino), sono detti:

- Diametro del perimetro proiettato, idealmente si inserisce la particella in un cerchio e se ne calcola il diametro.
- Diametro dell'area proiettata, idealmente si disegna un cerchio che abbia un'area uguale a quella della particella.



Gli altri due diametri dipendono dall'orientamento della particella (la particella è sempre la stessa, ma le sue dimensioni cambiano in base a come viene orientata sul vetrino) e sono:

- Diametro di Feret: distanza media tra due parallele che sono tangenti al perimetro della particella.
- Diametro di Martin: lunghezza media della corda che separa due aree equivalenti delle particelle



La tecnica microscopica ha il vantaggio di essere complementare alla setacciatura e può essere utilizzata per misurazioni di particelle più piccole che non rientrano nella tecnica della setacciatura.

3) Analisi per sedimentazione

Utilizzabile solo per un range dimensionale molto piccolo. Questa tecnica sfrutta la legge di Stokes, legge che regola la velocità con cui una particella idealmente sferica sospesa in un mezzo disperdente va verso il basso:

$$V = \frac{h}{t} = \frac{d_{stokes}^2 (\rho - \rho_0) g}{18\eta}$$

La velocità di sedimentazione (settling) che è uguale all'altezza a cui una particella sedimenta diviso il tempo di sedimentazione, è direttamente proporzionale al quadrato del diametro della particella e alla differenza tra la densità delle particelle e la densità del mezzo disperdente, e all' accelerazione di gravità. Invece è inversamente proporzionale alla viscosità del mezzo disperdente.

Dalla legge di Stokes per ricavare il diametro delle particelle:

$$d_{stokes} = \sqrt{\frac{18h\eta}{tg(\rho - \rho_0)}}$$

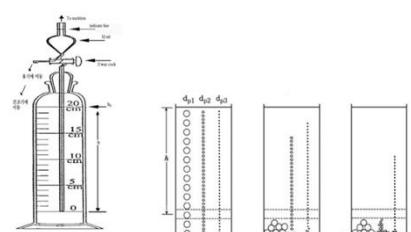
N.B.: tg al denominatore non sta per tangente ma per accelerazione di gravità nel tempo.

Per cui conoscendo le caratteristiche della polvere (densità della particella) e del mezzo disperdente (viscosità e densità) è possibile ricavare il diametro di Stokes.



Lo strumento che, basandosi sulla velocità di sedimentazione, permette di ricavare h e t (le dimensioni delle particelle cioè) è la *pipetta di Andreasen*. È costituita da un cilindro da 500 ml graduato (da 0 a 20 cm) in vetro, con collo conico e tappo a smeriglio, rubinetto a due vie ed una pipetta (capillare) da 10 mL saldata all'estremità superiore del cilindro nel tappo smerigliato. La pipetta è immersa e fissa nella sospensione ad una profondità di 20 cm. La pipetta aspira esattamente in corrispondenza dello 0, e comunica con un rubinetto a due vie che permette di versare il suo contenuto in un'ampolla da 10 ml da cui verrà prelevata la sospensione per determinare la quantità di solido in essa contenuta.

Metodo: si introduce nel cilindro una sospensione molto diluita delle particelle da esaminare (viene agitata), quindi al tempo $t = 0$ (sospensione non ancora sedimentata) con una pompetta applicata ad A, si preleva un campione di 10 ml (si aspira la sospensione, si apre il rubinetto B e si fa uscire la sospensione da C). Il campione è evaporato e pesato; questo costituisce il peso di riferimento (cioè il peso delle particelle di tutte le dimensioni presenti nel campione).



Nel momento in cui al tempo zero prelevo le particelle, queste sono di varie dimensioni e le vado a pesare. Successivamente, ad intervalli di tempo regolari e senza agitare il campione, si prelevano 10 ml, si lascia evaporare e si pesa. Questo peso si sottrae dal peso di riferimento: il risultato corrisponde alle particelle aventi diametro inferiore, diametro calcolato con la legge di Stokes per quel tempo-t e quell'altezza, h (h è l'altezza del liquido in cui è immersa la provetta).

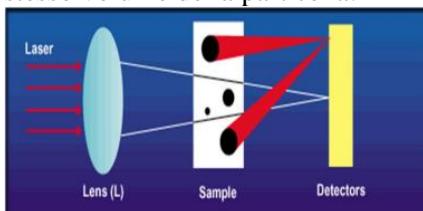
Ipotizzando che nel campione siano presenti particelle di varie dimensioni: grandi, medie e piccole. Secondo la legge di Stokes le prime particelle a precipitare saranno le più grandi; quindi, al primo tempo le particelle che vengono aspirate sono quelle di piccole e medie dimensioni perché le grandi si trovano sul fondo. In seguito ad ogni tempo le particelle più piccole rimangono in sospensione, mentre quelle più grandi si sedimentano. Dopo un altro periodo di tempo sedimentano le medie e verranno prelevate solo le più piccole. Quindi il peso raccolto ad ogni tempo può essere espresso come frazione di tutto il sedimento raccolto alla fine dell'esperimento.

La tecnica di analisi per sedimentazione può essere utilizzata per particelle che hanno delle dimensioni comprese tra 5 e 50 micron, un intervallo piccolo che corrisponde alle dimensioni della pipetta di Andreasen. È necessario avere una sospensione diluita e il mezzo disperdente non deve interagire con le particelle. Lo strumento utilizzato è lento e difficile ma in compenso è economico. Il diametro così determinato è il *diametro di Stokes* (d_{st}).

4) Difrattometria laser

La difrattometria che si usa per andare a caratterizzare le dimensioni di una polvere utilizza un fascio di luce monocromatica. Di solito è un raggio laser ottenuto con sorgenti di tipo diverso (la più utilizzata è una sorgente a elio o Neon) che, quando attraversa delle particelle, viene difratta (da qui il nome della tecnica) con un angolo di difrazione inversamente proporzionale al volume della particella. La dimensione che otteniamo è quindi la dimensione di una particella che ha un volume equivalente ad essa e si parla quindi di diametro equivalente volumetrico (d_v).

Più precisamente il diametro equivalente volumetrico viene inteso come il diametro di una sfera che ha lo stesso volume della particella.



Il campione da esaminare può essere direttamente in forma solida come una polvere; infatti si usa spesso questa tecnica per misurare microparticelle (uno dei sistemi di rilascio modificato del farmaco più usato). La polvere può essere ottenuta per esempio per macinazione.

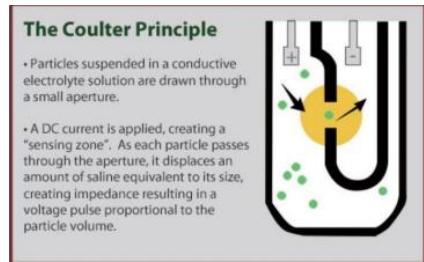
Il campione si può trovare anche sospeso in un gas o in un liquido. Per quest'ultima, nella sospensione si usano liquidi che non vanno assolutamente a solubilizzare neppure parzialmente la nostra particella.

La difrattometria laser ha un intervallo di dimensioni molto ampio da 0.01 e 3000 micron.

5) Coulter counter

Si basa sulla misura di variazione di un campo elettrico generato da una coppia di elettrodi immersi in un liquido conduttore quando fra essi si interpone una particella sospesa nel liquido (che conduce elettricità).

Lo strumento è costituito quindi da un recipiente all'interno del quale si trova il liquido conduttore e un'altra cuvettina più piccola costituita da un foro così piccolo da far passare una sola particella alla volta. All'interno del liquido conduttore vengono inseriti due elettrodi, uno nella parte esterna e l'altro nella parte interna. L'apparecchiatura fa flussare il liquido conduttore all'interno del quale si trovano le particelle di cui vogliamo determinare le dimensioni. In particolare, nel momento in cui la particella di una polvere attraversa il foro, si ha una variazione della resistenza elettrica che viene misurata tra i due elettrodi. Questo perché, dove c'è la particella non c'è un volume pari al volume della particella nel liquido conduttore, quindi passa una quantità di liquido conduttore che è inferiore. In questo modo viene misurata la variazione della resistenza elettrica. Mediante equazioni, dalla variazione di resistenza si determina il volume della particella. Quindi anche con questa tecnica si misura il diametro equivalente volumetrico (nella pipetta di Andreasen, vista precedentemente, il diametro è invece il diametro di Stokes).



È una tecnica meno diffusa rispetto alla difrattometria laser perché ha una possibilità di misurare particelle in un intervallo dimensionale molto più ristretto (da 0.5 a 300 micron) rispetto a quello che si è visto in precedenza.

Espressione dei risultati analisi dimensionale:

- **Media** è la somma di tutte le n osservazioni divisa per n.
Per es., per i valori [1, 2, 4, 4, 5, 7, 9, 11], la media è 5,37.

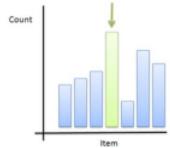
Arithmetic Mean



- **Moda** è il valore più frequente.

Per es., per i valori [1, 2, 4, 4, 5, 7, 9, 11], la moda è 4, perché è l'unico valore ripetuto due volte. Se la moda è una sola, come si vede nell'esempio appena descritto, si parla di moda unimodale. In alcune distribuzioni, la moda può mancare, oppure essere presente per più di un valore; in questo caso, si hanno distribuzioni bimodali (due mode), trimodali (tre mode), plurimodali.

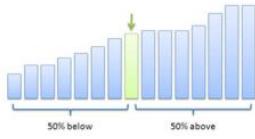
Mode (Most Popular)



- **Mediana** è il valore che divide a metà la distribuzione (50% hanno valori inferiori e 50% superiori)
Se il numero dei valori osservati è pari, la mediana è il valore al centro. Se è dispari, è la media fra i due valori centrali.

Per es., per i valori [1, 2, 4, 4, 5, 7, 9, 11], la mediana è $(4 + 5)/2 = 4,5$.

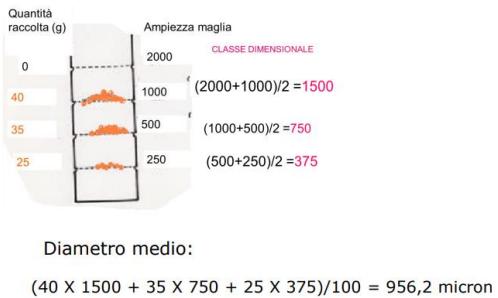
Median



- **Dimensione media**: se vogliamo calcolare il diametro medio, oltre ad andare a calcolare la classe dimensionale, bisogna vedere quanto è la quantità della polvere presente nella classe.

Il diametro medio si calcola come segue: si pesano le quantità che si trovano su ogni singolo setaccio moltiplicate per la loro classe dimensionale (es. 40 x 1500) e si sommano. Il risultato è diviso per 100 in quanto è una percentuale.

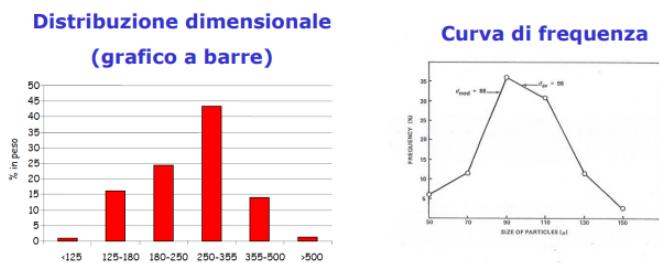
Se non si vuole esprimere la distribuzione dimensionale come grafico, ma si vuole ottenere un solo valore, si utilizza il calcolo del diametro medio appena descritto.



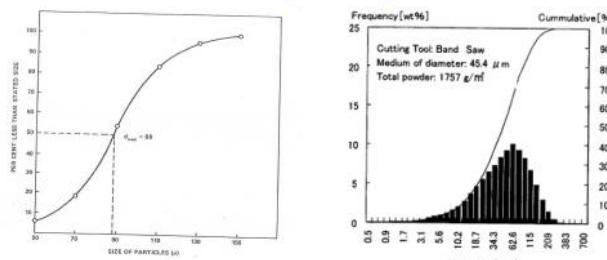
Espressione dei risultati analisi dimensionale:

Oltre che conoscere il valore medio o la mediana, è molto importante conoscere la distribuzione granulometrica.

La rappresentazione granulometrica è un grafico che mostra la distribuzione del campione preso in esame tra le varie classi dimensionali. Si può fare in diversi modi su excel. Si può avere: grafico a barre o curva di frequenza. In ogni caso, si ha sempre sull'asse delle x le varie classi dimensionali (dimensioni dalla più piccola alla più grande) e sull'asse delle y la % in peso. Per es. i grafici mostrati successivamente sono unimodali in quanto è presente un solo valore molto più alto rispetto agli altri.



Un altro modo per esprimere i risultati in analisi dimensionale si ha attraverso la curva cumulativa. Può essere sottomisura (undersize) o sopra misura (oversize). A seguire è presente un esempio di curva cumulativa undersize.



Sull'asse x c'è sempre la dimensione delle particelle.

La curva cumulativa si ottiene, come dice il termine, sommando le dimensioni che si sono ottenute in quel punto più quella precedente e così via. Dato che si stanno sommando delle %, alla fine si avrà il 100 %. Se si vuole andare a vedere per esempio il 50 %, si va a considerare la mediana e quindi il diametro.

Questi modi che sono stati appena illustrati per descrivere la distribuzione dimensionale di particelle solide si applicano a tutti i metodi di misurazione descritti precedentemente.

NB: ognuno di quei metodi va a valutare un parametro equivalente diverso della particella, quindi non si confrontano distribuzioni dimensionali ottenute con tecniche diverse.

Domanda: Tra tutte le tecniche possibili quale è meglio scegliere?

Risposta: la difrattometria perché ci dà indicazioni sulla dimensione del nostro campione (primo criterio da considerare). In generale però si sceglie la tecnica in base alla finalità della misura delle dimensioni della polvere. Se la polvere ha per es. un principio attivo che devo andare a sospendere, è più utile conoscere il suo

diametro di stokes. Se invece devo conoscere le dimensioni della polvere semplicemente per andare a vedere se la polvere ha dimensioni simili a quella di un'altra polvere con la quale devo miscellarla, può essere importante andare a conoscere il diametro per microscopia.

Quindi il primo criterio è il range dimensionale della tecnica e successivamente il motivo per cui sto misurando le dimensioni della polvere.

La Farmacopea ci dice come andare ad esprimere la finezza delle polveri.

Le polveri, in base alle loro dimensioni, le possiamo classificare in grossolana, moderatamente sottile, sottile, molto sottile (riquadro rosso). Sono tutti termini descrittivi che fanno riferimento a x_{50} (x_{50} è la mediana ed è il parametro che utilizza la farmacopea FU XII edizione; nel riquadro arancione). Essi non sono solo termini qualitativi ma anche quantitativi.

La Farmacopea a volte utilizza anche un pedice (riquadro blu) che indica a quale tecnica di misurazione si fa riferimento. Infatti le tecniche di misurazione si possono basare sul numero, sulla lunghezza, sull'area e sul volume.

Quando la distribuzione cumulativa è stata determinata mediante seccatura analitica o mediante applicazione di altri metodi, le dimensioni delle particelle possono essere caratterizzate nella maniera seguente:

x_{90} = dimensioni delle particelle corrispondenti al 90 per cento della distribuzione cumulativa del materiale passante;

x_{50} = media delle dimensioni delle particelle (i.e. 50 per cento delle particelle sono più piccole e 50 per cento delle particelle sono più grandi);

x_{10} = dimensioni delle particelle corrispondenti al 10 per cento della distribuzione cumulativa del materiale passante.

È riconosciuto che il simbolo d è anche ampiamente utilizzato per designare questi valori. Pertanto, i simboli d_{90} , d_{50} , d_{10} possono essere utilizzati.

I seguenti parametri possono essere definiti in base alla distribuzione cumulativa.

$Q_r(x)$ = distribuzione cumulativa delle particelle con una dimensione inferiore a o uguale a x dove la lettera r pedice r riflette il tipo di distribuzione.

r	Distribuzione tipo
0	Numerico
1	Lunghezza
2	Area
3	Volume

Pertanto, per definizione:

$Q_r(x) = 0,90$ quando $x = x_{90}$

$Q_r(x) = 0,50$ quando $x = x_{50}$

$Q_r(x) = 0,10$ quando $x = x_{10}$

Un metodo alternativo ma meno informativo di classificazione delle polveri è quello dell'uso dei termini descrittivi riportati nella Tabella 2.9.35. 1.

Tabella 2.9.35. 1.

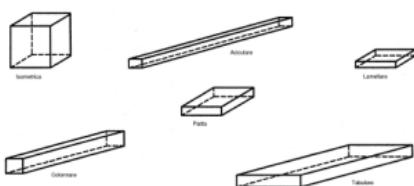
Classificazione delle polveri mediante finezza		
Termino descrittivo	x_{50} (μm)	Distribuzione cumulativa rispetto al volume, $Q_2(x)$
Grossolana	>355	$Q_2(355) < 0,50$
Moderatamente sottile	180–355	$Q_2(180) < 0,50$ e $Q_2(355) \geq 0,50$
Sottile	125–180	$Q_2(125) < 0,50$ e $Q_2(180) \geq 0,50$
Molto sottile	≤ 125	$Q_2(125) \geq 0,50$

Forma

Un'altra proprietà fondamentale di una polvere, oltre la dimensione, è la forma. Essa influenza tutte le caratteristiche tecnologiche: densità, scorrevolezza e miscelazione.

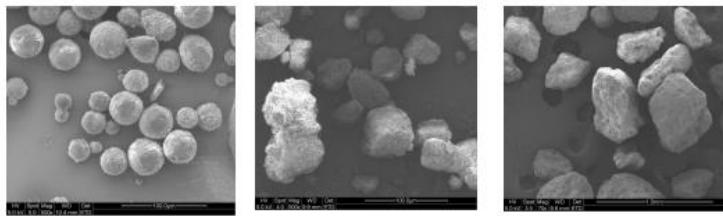
Secondo la FU XII Ed. le seguenti definizioni vengono comunemente utilizzate per la forma delle particelle:

- aciculare: particella sottile, simile ad un ago, con larghezza e spessore analoghi,
- colonnare: particella lunga, sottile con larghezza e spessori maggiori di quelle di una particella aciculare,
- lamellare: particella sottile, piatta con lunghezza e larghezza simili,
- piatta: particella piatta, di lunghezza e larghezza simili ma con spessore maggiore di quello di una particella lamellare,
- tabulare: lunga, sottile, simile ad una lama,
- isometrica: particella con lunghezza, larghezza e spessore simili; ne fanno parte le particelle cubiche e sferiche (molto importanti e vantaggiose perché si miscelano meglio tra di loro e hanno una scorrevolezza migliore). Le particelle sferiche si ottengono con una tecnica chiamata spray drying.



La forma che si ottiene dipende dalle condizioni di precipitazione.

La forma inoltre si analizza mediante microscopia ottica o elettronica (SERM). La differenza ricade sulle dimensioni delle particelle, infatti la SERM è in grado di analizzare particelle molto piccole.



Campione 1: Le particelle di polvere hanno forma regolare e sferica; questo è in accordo con il metodo di produzione mediante spray-drying. La superficie delle particelle si presenta irregolare con alcune imperfezioni.

Campione 2: Le particelle di polvere hanno forma granulare abbastanza regolare; la superficie delle particelle, molto irregolare, è costituita da numerose microstrutture aghiformi. Sono presenti numerosi pori.

Campione 3: Le particelle di polvere hanno forma granulare abbastanza regolare; la superficie delle particelle si presenta molto compatta.

Esiste un parametro detto α (fattore di forma) che permette di esprimere numericamente la forma della particella non sferica per permettere il confronto tra particelle.

Esempio: tre campioni di mannitolo di fornitori diversi presentavano comportamento molto diverso alla compressione. Perché? Perché avevano forme diverse.

Questo è il motivo per cui le materie prime vengono controllate: non si controlla solo la purezza ma anche la sua forma.

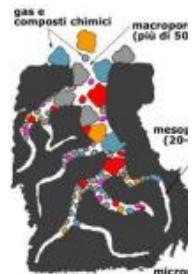
Area superficiale specifica

È la somma dell'area delle particelle e dei pori.

Come si può vedere in figura, le particelle presentano sempre dei pori. I pori a contatto con l'esterno fanno parte dell'area superficiale.

L'area superficiale può essere misurata riferendosi alla massa, espressa in cm^2/g , oppure al volume, espressa in cm^2/cm^3 .

È ovviamente un parametro fondamentale per i principi attivi perché influenza la velocità d'assorbimento, oltre che per le proprietà tecnologiche di una materia prima.



L'area superficiale si determina con tre tecniche diverse:

1. metodo basato sulla permeabilità ai gas
2. metodo basato sull'adsorbimento di gas (BET)
3. utilizzo del porosimetro

Approfondimento: ultimamente vengono utilizzati in tecnologia farmaceutica eccipienti inorganici e molto porosi, all'interno dei quali si fa arrivare il principio attivo per ottenere delle particolari caratteristiche di rilascio. Lo stesso eccipiente esiste in versioni con area superficiale diversa quindi con pori di dimensioni diverse. La quantità del principio attivo che può essere adsorbita sull'eccipiente, che chimicamente è lo stesso, è quindi diversa.

1) Metodo basato sulla permeabilità ai gas

Primo metodo della FU; il gas è aria essiccata.

Si basa sulla determinazione del tempo occorrente affinché un dato volume del gas utilizzato attraversi una "compressa" formata da polvere in esame. Ciò è correlato all'area superficiale in quanto maggiore è l'area superficiale e maggiore sarà il tempo necessario al gas per attraversare.

Mediante equazioni matematiche abbastanza complesse, dal tempo impiegato si determina la porosità e superficie del campione.

Gli strumenti attualmente utilizzati sono ovviamente computerizzati, quindi forniscono direttamente il voto in esame.

2) Metodo basato sull'adsorbimento di gas (metodo BET)

Il metodo è chiamato anche BET perché deriva dall'iniziale dei cognomi di Breunauer, Emmett e Teller che, nel 1938, stipularono una delle equazioni più usate.

È un metodo introdotto sulla FU XII Ed.

Si basa sul fatto che quando un gas (es. azoto) entra in contatto con un solido, questo viene adsorbito in strato monomolecolare sulla sua superficie a causa di legami deboli (van der Waals) che si formano tra il gas e il solido.

Si va poi a misurare, attraverso equazioni matematiche, la quantità di azoto adsorbito sulla superficie del campione preso in esame.

3) Utilizzo del POROSIMETRO a MERCURIO

Qui abbiamo a che fare con particelle di polvere che presentano una serie di pori, che possono essere macropori (cioè con dimensioni maggiori a 500 Å), meso e micropori, chiaramente non sono vuoti ma presentano sostanze chimiche all'interno come gas (azoto ossigeno).

Il fatto di andare a misurare l'area superficiale utilizzando il porosimetro a mercurio si basa sul fatto che il mercurio ha un alta tensione superficiale: esso normalmente non entra in nessun poro a differenza per esempio dell'azoto; per farlo entrare occorre applicare delle pressioni, via via crescenti a seconda delle dimensioni dei pori.

Il porosimetro a mercurio si basa sulla misurazione sia della pressione che occorre esercitare, che sulla quantità di mercurio che entra nei pori.

Come avviene la misurazione:

la particella di cui si deve misurare l'area superficiale viene privata dell'interno dei pori;

poi viene introdotto mercurio; a pressione iniziale il mercurio non entra nei pori, per cui bisogna applicare pressioni via via maggiori: ad una P_1 il mercurio entra nei macropori, ad una P_2 nei mesopori e poi nei micropori.

Si misura la quantità di mercurio inserita e la pressione che viene esercitata.

Il porosimetro misura quindi il diametro e la quantità dei pori, indirettamente misura quindi l'area superficiale specifica.

PROPRIETÀ TECNOLOGICHE delle polveri

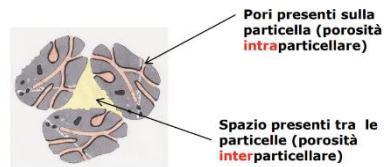
- 1) Proprietà FONDAMENTALI
 - Dimensioni
 - Forma
 - Area superficiale specifica
- 2) Proprietà DERIVATE, cioè che dipendono dalle proprietà fondamentali
 - Densità
 - Scorrivolezza
 - Porosità

La densità: rapporto tra massa e volume.

La densità è sicuramente facile misurarla per liquidi e gas perché il suo volume dipende dalla temperatura e pressione. Per quanto riguarda i solidi, sarà facile misurare la massa, ma quale è il loro volume? Poco fa abbiamo visto che le particelle di un solido presentano pori sulla superficie e al suo interno; anziché considerare una particella di solido, ne consideriamo tante e quindi avremo a che fare con diversi volumi: a seconda dei volumi avremo diverse densità (la massa è sempre la stessa). Consideriamo la porosità **intraparticellare** e/o **interparticellare**.

Dal punto di vista tecnologico, a seconda dei diversi volumi, esistono tre diverse densità:

- **Densità di cristallo (o densità reale)** è il volume occupato dalla particella di solido senza considerare alcun tipo di pori presenti sulle particelle e senza considerare lo spazio presente tra le particelle. La densità di cristallo è una proprietà intrinseca di quella sostanza e si misura ai raggi X su cristallo.
- **Densità di una particella:** è il volume che tiene conto della porosità presente su **quella** particella, sia di pori chiusi (presenti all'interno di una sola particella che non comunicano con l'esterno) che pori aperti (spazi vuoti comunicanti con l'esterno). La misurazione avviene o con porosimetro a mercurio o con picnometro a elio.
- **La densità di insieme e densità di compattazione:** dal punto di vista tecnologico è la densità più importante poiché la densità che va misurata è sempre di più particelle. Quando si va a misurare il volume, si considera sia quello occupato dalle particelle, quello occupato dai pori delle singole particelle e lo spazio tra una particella e l'altra. Quest'ultimo dipende da quello che si chiama *assestamento* delle varie polveri (il modo in cui le varie particelle si dispongono fra di loro), che a sua volta dipende dalla forma e dimensione delle particelle.



Esempio: una polvere contenuta dentro un cilindro presenta una serie di spazi. Se la polvere viene *impaccata* (viene sottoposta a forze e movimenti), in base a forma e dimensioni le particelle si muovono e nel tempo varia il loro volume e quindi la densità.

L'apparecchio che è in grado di impaccare le polveri muove il cilindro graduato con forze e movimenti standardizzati dalla Farmacopea. La densità si ottiene misurando il volume iniziale e quindi la densità iniziale di una data polvere, la si sottopone ad una serie di movimenti fino a che raggiunge il minimo volume che può raggiungere. Quando un volume e quello precedente sono uguali (variazione inferiore a 2ml) allora la polvere si sarà impaccata.

Quindi la densità di insieme è la densità iniziale prima dell'impaccamento.

La densità di compattazione è la densità a cui è arrivata la polvere dopo essere stata sottoposta a varie forze da un apparecchio secondo metodi standardizzati dalla Farmacopea.

La scorrevolezza

Lo scorrimento (o scorrevolezza) è la capacità di un insieme di particelle solide (polvere o granulato) di scorrere lungo un piano inclinato o verticalmente per effetto della forza gravitazionale.

Una polvere scorre più o meno bene a seconda del fatto che le particelle formano o meno tra di loro o con la superficie su cui scorrono legami superficiali. Se le particelle formano questi legami, la loro scorrevolezza sarà più bassa e viceversa sarà più alta se non li formano.

Le forze sono di superficie e dipendono dalla dimensione e forma del campione, chiaramente particelle sferiche scorrono più facilmente di altre.

Per ogni tipologia di polvere c'è un intervallo dimensionale per il quale lo scorrimento è ottimale.

Polveri molto fini generalmente hanno pessima scorrevolezza, lo stesso vale per granulati molto grandi.

La scorrevolezza può essere misurata con **metodo diretto** o **indiretto**, oppure calcolata mediante INDICE di CARR ed il RAPPORTO di Hausner che si basa sulle densità sopracitate.

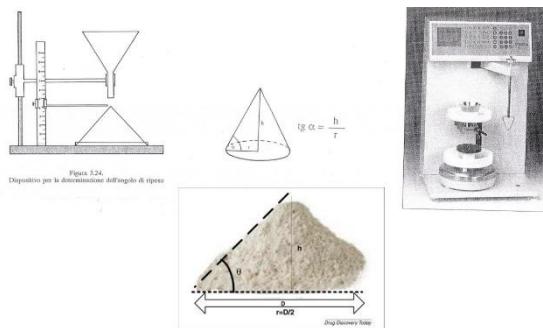
Determinazione dell'angolo di riposo (metodo indiretto)

La polvere va inserita in un imbuto, viene fatta cadere all'interno di una capsula di diametro fisso.

Angolo di riposo α : la polvere cade a forma di cono, per cui si misura il rapporto tra la sua altezza e il raggio. Maggiore altezza presuppone minore scorrevolezza. In base a determinati range di angoli di riposo la polvere può avere scorrevolezza da eccellente ad estremamente scadente. Normalmente, angoli di riposo inferiori a 40° indicano buona scorrevolezza.

Polvere con scarsa scorrevolezza non permette l'allestimento di compresse uguali fra loro, per cui ogni compressa rischia di contenere dosaggi diversi di principio attivo.

La misura dell'angolo di riposo da un risultato attendibile solo se le polveri scorrono discretamente.



Determinazione della velocità di flusso (metodo diretto)

La velocità di flusso si determina con lo stesso strumento usato per l'angolo di riposo. Si versa nell'imbuto, del quale è stata ostruita la base, una quantità pesata di campione; quindi, si sblocca l'apertura e si misura il tempo necessario al campione per uscire dall'imbuto. La velocità di flusso è espressa quindi in grammi/secondo.

Grafico della variazione di angolo di riposo e velocità di flusso al variare delle dimensioni

Sull'asse x c'è il valore della dimensione in micron crescente, sull'asse y è la velocità di flusso. Il grafico mostra il variare della velocità di flusso e dell'angolo di riposo dello stesso campione, man mano che le dimensioni aumentano:

- l'angolo di riposo diminuisce e la scorrevolezza aumenta. Si vede che dopo un certo valore la curva dell'angolo di riposo si appiattisce e rimane costante.

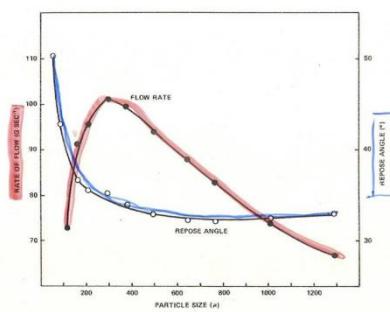


Figure 9. Flow rate and repose angle of granules for a sodium chloride tablet as a function of particle size.

- L'andamento della velocità di flusso è diverso perché: dimensioni piccole corrispondono a velocità di flusso bassa. Dopo un valore massimo, aumentando le dimensioni, diminuisce la velocità di flusso. Da questo si può constatare che questo sia il miglior parametro per misurare la scorrevolezza perché dimensioni piccole hanno scorrevolezza non ottimale come anche dimensioni grandi hanno scorrevolezza altrettanto non ottimale.

Calcolo della scorrevolezza con indice di Carr e rapporto di Hausner

L'indice di Carr viene chiamato anche indice di comprimibilità (da non confondere con la compressione di una polvere in una comprimitrice, perché qui indica semplicemente un indice di scorrevolezza) o compressibility index. La scorrevolezza è la relazione tra la capacità di una polvere di ridurre di poco o tanto il suo volume quando è sottoposta ad uno stress (assestamento) e la sua scorrevolezza.

L'indice di Carr è dato da:

$$CI = \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \times 100$$

(d finale – d iniziale fratto densità iniziale x 100)

L'indice di Hausner è semplicemente un rapporto tra le due densità di insieme e compattazione. Il fatto che una polvere riduce di tanto il suo volume se si formano dei legami tra le particelle di polvere, la scorrevolezza non sarà ottima. Se la polvere non è comprimibile, quindi non diminuisce di tanto il suo volume, i valori di densità di insieme e di densità di compattazione sono simili, per cui la polvere risulta molto scorrevole.

Siamo sempre nell'ambito delle proprietà delle polveri, se analizzando la nostra polvere o il nostro granulato (i metodi che si usano per analizzare le polveri si utilizzano anche per caratterizzare i granulati) questa ha dimostrato di non possedere buone caratteristiche di scorrimento le ragioni potrebbero essere variabili e altrettanto variabili potrebbero essere i metodi con cui agire.

Metodi per migliorare lo scorrimento di una polvere

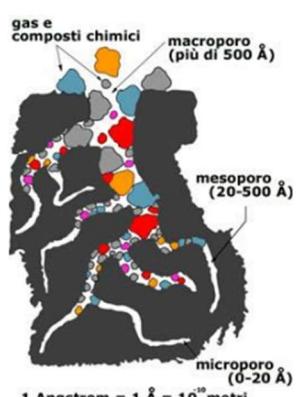
- 1) **Aumento delle dimensioni:** abbiamo visto che polveri con basse dimensioni hanno sicuramente bassa scorrevolezza; quindi, aumentare le dimensioni del nostro campione, e cioè trasformare la polvere in un granulato, è uno dei metodi più utilizzati per andare a migliore la scorrevolezza della polvere.
- 2) **Modifica della forma:** si utilizza esclusivamente per gli eccipienti, la polvere non viene ottenuta per macinazione ma per *spray-drying*, tecnica che porta per sua natura alla produzione di polveri che hanno una forma perfettamente sferica, abbiamo visto che la scorrevolezza dipende sia dalle dimensioni che dalla forma del nostro campione.
- 3) **Essiccamiento:** se abbiamo un granulato che è stato prodotto con una delle tre tecniche che si possono usare per la produzione dei granulati (vedremo in seguito che si producono o con granulazione a secco, granulazione a umido o granulazione per fusione), in questo caso per granulazione a umido, questa prevede l'utilizzo di acqua, ne deriva che al termine del processo di granulazione bisogna essiccare il campione. La quantità di acqua residua influenza negativamente la scorrevolezza quindi se nella polvere è presente umidità, andare ad essiccare maggiormente il campione favorisce la scorrevolezza. Bisogna sempre trovare un bilanciamento tra una proprietà e l'altra; infatti, eliminare l'acqua diminuisce anche le proprietà di compattazione.
- 4) **Impiego di eccipienti opportuni:** uno dei metodi più semplici è che se abbiamo una miscela di polveri che non ha buone caratteristiche di scorrevolezza, si può aggiungere alla miscela un eccipiente che abbia questa funzione; esistono infatti eccipienti chiamati **glidanti** che hanno questo scopo, si utilizzano in concentrazioni basse (al massimo l'1%) perché sono sostanze lipofile quindi diminuiscono la solubilità e quindi la bio disponibilità.

Determinazione della porosità

L'ultima proprietà delle polveri è la porosità, per definizione è il volume occupato dai pori che sono presenti sulla polvere, sia intraparticellari che interparticellari; viene *misurata* con il porosimetro a mercurio, si usa anche per determinare l'area superficie specifica, oppure si può anche *calcolare* se però abbiamo a disposizione i valori di densità vera e apparente (bulk density), in questo modo si può calcolare la porosità del nostro campione applicando una semplice equazione:

$$\epsilon = (1 - \rho_{app} / \rho_{vera}) \times 100$$

Di tutti questi parametri alcuni vengono sempre misurati dall'industria farmaceutica prima di utilizzare qualsiasi polvere, sia essa un principio attivo o sia essa un eccipiente,



1 Angstrom = 1 Å = 10^{-10} metri

(dimensione, scorrevolezza...), altri come la porosità, non vengono effettuati ogni volta in cui si deve stabilire se la materia prima in questione può essere utilizzata per andare a produrre il medicinale finito. Può essere importante in alcune tipologie di eccipienti, adesso vanno molto delle silici mesoporosi la cui caratteristica principale è la porosità, questi vengono utilizzati perché il principio attivo viene inserito all'interno dei pori per modificare il rilascio.

Il farmacista quando utilizza una materia prima per produrre il suo medicinale finito fa riferimento alla scheda tecnica allegata, quindi compra le materie prime solo da fornitori che siano in grado di fornire un certificato di analisi che accompagna quella materia prima (l'unico controllo che potrebbe fare è l'identificazione della sostanza che avviene tramite il punto di fusione); l'industria farmaceutica invece per poter utilizzare una materia prima per produrre il medicale finito, deve comunque controllarla.

Per ogni eccipiente è importante conoscere la proprietà che va a influenzare poi il suo utilizzo.

POLVERI

Una polvere è una insieme di particelle solide non aggregate, asciutte e di dimensioni variabili da 0.5 micron fino a 1000 micron; in base alle dimensioni la Farmacopea le chiama in maniera diverse, in particolare a seconda del diametro:

- < 0.5 micron **polveri colloidali**
- 0.5-10 micron **polveri micronizzate**
- 10-100 micron **polveri fini**
- 100-1000 micron **polveri grossolane**

Da 0.5 micron in su le proprietà sono molto simili, quelle colloidali hanno caratteristiche completamente diverse, ecco perché quando si parla di polveri ci si riferisce a polveri che hanno un diametro da 0.5 micron in su.

Sono sicuramente materia prima, sono spesso in forma solida, usata per produrre delle altre forme farmaceutiche; Sono alla base della produzione della stragrande maggioranza delle forme farmaceutiche.

Metodi per ottenere le polveri

I metodi con cui otteniamo una polvere si suddividono in

- **Meccanici:** abbiamo un solido e otteniamo un solido di dimensioni inferiori: **macinazione**
- **Chimico-fisici:** sono quelli nel quale abbiamo la sostanza in soluzione e la facciamo diventare solida; può avvenire con tre diverse metodiche: abbiamo
- **la precipitazione/cristallizzazione del solvente:** abbiamo un principio attivo che alla fine della sintesi si trova in soluzione, per farlo diventare solido lo si fa precipitare (si parla di precipitazione indipendentemente dalla forma del prodotto solido che si ottiene che sia esso un cristallo o un amorfico).
- **spray drying:** spray= nebulizzazione (passaggio di una sostanza da liquido sempre a liquido ma in forma di piccole goccioline); drying= essiccamiento (queste goccioline vengono private del solvente); il vantaggio di questa tecnica è che quando nebulizziamo un liquido, la gocciolina ha forma sferica (stabile), nel momento in cui viene essiccata, la polvere finale mantiene la forma sferica. Quindi i prodotti ottenuti per spray drying hanno il vantaggio di essere perfettamente sferici e quindi hanno una gran buona scorrevolezza.

- **liofilizzazione:** metodo con il quale passiamo da una sostanza allo stato liquido a una sostanza allo stato solido che si basa sulla sublimazione del solvente, il solvente è acqua, sublimare vuol dire passare da solido a vapore, noi abbiamo la nostra sostanza solubilizzata in acqua, dobbiamo farla passare allo stato di vapore quindi la prima cosa che si fa è congelarla, in seguito ad opportune condizioni di P e T si fa passare allo stato di vapore; si usa molto nell'industria alimentare perché ha come vantaggio la conservazione, ha una stabilità maggiore; si vanno a liofilizzare i principi attivi che sono idrolabili, questi se restano in acqua tanto tempo si degradano (es. alcune vitamine). Il vantaggio di andare a fare una liofilizzazione rispetto a una precipitazione da solvente è che il liofilizzato occupa lo stesso volume che aveva la soluzione congelata e quindi un volume maggiore, posto questo in acqua si solubilizza molto velocemente (vantaggio principale). Tuttavia, i liofilizzati sono caratterizzati da alta porosità ma scorrivolezza pessima, si usano quindi quando la forma farmaceutica finale è temporanea.

I metodi meccanici consistono nella diminuzione delle dimensioni di una polvere. Se abbiamo una polvere grossolana non possiamo trasformarla con un solo processo in una polvere micronizzata per cui in base alle dimensioni si parla di:

- Macinazione grossolana o **frantumazione:** quindi le dimensioni che otteniamo sono superiori a 840 μm (numero della serie dei setacci).
- Macinazione propriamente detta o **polverizzazione** (840-10 μm)
- Macinazione ultrafina o **micronizzazione** ($<10\mu\text{m}$)

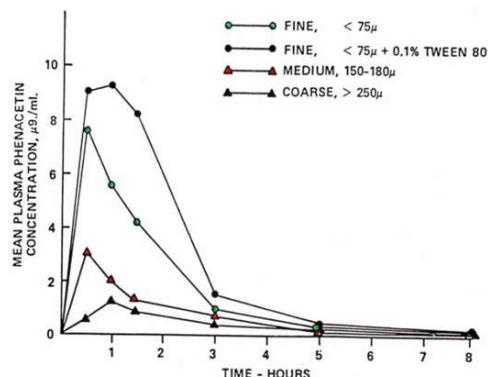
Vogliamo ridurre le dimensioni di una polvere perché la si vuole solubilizzare più velocemente, un motivo quindi biofarmaceutico, diminuire il diametro significa aumentare l'area superficiale e a sua volta aumentare l'area superficiale significa aumentare la velocità di dissoluzione.

Quindi razionale per la riduzione di una polvere può essere:

1. BIOFARMACEUTICO

Vantaggi della macinazione:

- 1) **Aumento dell'area di superficie \Rightarrow incremento della velocità di dissoluzione di un principio attivo \Rightarrow miglioramento della sua biodisponibilità** (importante quando il principio attivo è poco solubile - esempio: fenacetina-fig.2). Tale vantaggio può risultare ridotto se il principio attivo viene poi incorporato in un granulato e compresso.



concentriamo solo sull'aumento della bio disponibilità al variare delle dimensioni vediamo come varia enormemente.

Il grafico descrive la concentrazione plasmatica nel tempo, è dunque una curva di biodisponibilità, in particolare descrive la diversa biodisponibilità dell'attivo, quando le dimensioni della polvere sono diverse. Mostra la concentrazione nel sangue sulle y e il tempo sulle x al variare delle dimensioni della polvere del principio attivo; ("Fine" è una soluzione che contiene tween questo è un tensioattivo) se ci

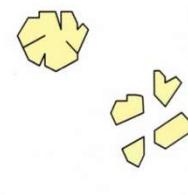
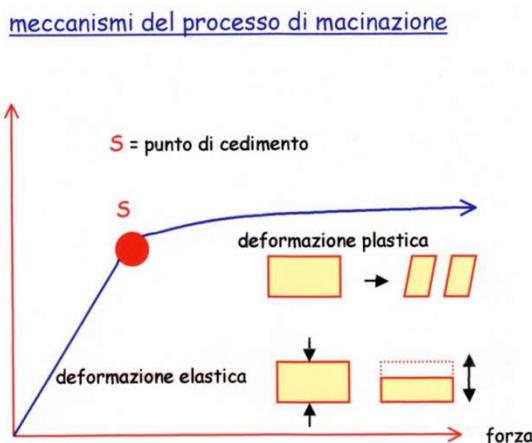
Questo è il razionale motivo per il quale si macinano i principi attivi. Ci sono poi:

2. MOTIVAZIONI TECNOLOGICHE: possono riguardare sia gli attivi che gli eccipienti.

- **Dimensioni omogenee della polvere:** Quando vado a miscelare le polveri mi devo accertare che queste abbiano dimensioni simili, se queste non lo sono, il modo più semplice è macinare la polvere più grande. Se non abbiamo una buona miscelazione non si avrà mai uniformità di contenuto. A livello di farmacia la prima cosa da fare è rendere delle stesse dimensioni tutte le polveri.
- **Scorrevolezza:** la macinazione può servire per migliorare tale proprietà.
- **Migliore estrazione dell'attivo da droghe vegetali:** andare ad estrarre un eccipiente da una foglia intera è più lungo che andare ad estrarre il principio attivo da una forma macinata (l'area superficiale è maggiore).

Meccanismi nel processo di macinazione: curva forza/deformazione (Hooke)

Quando andiamo a macinare un qualsiasi prodotto, dobbiamo imprimere una forza su di esso tale da superare quello che è il limite di deformazione elastica; tutti i prodotti hanno un limite al di sotto del quale se applichiamo una forza, nel momento in cui essa viene rimossa, il materiale ha un comportamento elastico e quindi torna ad assumere le dimensioni che aveva inizialmente. Tutte le sostanze hanno un **punto di cedimento** che può essere a forze basse o a forze alte dopo le quali la deformazione non è più elastica ma è plastica.



particella con imperfezioni che favoriscono la frantumazione

meccanismi del processo di macinazione

particella con imperfezioni che favoriscono la frantumazione

Il grafico mostra la relazione tra la forza applicata e la deformazione subita da un materiale. La curva segue un comportamento elastico fino al punto di cedimento (S), dove si verifica una transizione alla deformazione plastica. A destra, un'illustrazione mostra una particella con forme irregolari, indicando che le imperfezioni possono favorire la frantumazione.

Nel processo di macinazione dobbiamo sottoporre il nostro materiale a forze che superino il punto di cedimento, per cui tutti i processi di macinazione coinvolgono un'alta quantità di energia che sarà più o meno elevata a seconda che il materiale abbia una componente elastica maggiore rispetto a quella plastica o viceversa. Se una sostanza è molto plastica magari è necessaria un'energia minore per andare a provocarle una deformazione permanente, se un materiale invece ha caratteristiche elastiche molto elevate dobbiamo applicare energie più alte.

Quindi in generale in tutti i processi di macinazione è sempre coinvolta energia (la macinazione su piccola scala si fa con mortaio e pestello, quindi io operatore vado a imprimere una certa forza); in tutti i processi di macinazione la maggior parte dell'energia coinvolta non viene utilizzata per il processo di macinazione vera e propria ma viene dissipata, diventa calore. Possono esserci vari inconvenienti:

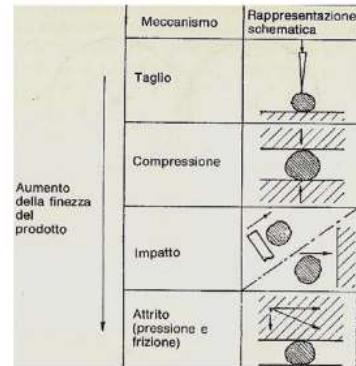
- degradazione termica del principio attivo
- Possibile modifica dello stato solido di un farmaco: inserire energia in un sistema può portare alla modificazione di un cristallo il quale può trasformarsi parzialmente o completamente in un amorfico (gli amorfi sono dei sistemi che hanno un'energia interna maggiore rispetto ai cristalli); alternativamente si può avere la trasformazione di un amorfico da uno meno stabile ad uno più stabile. In realtà se pur lo si ritrova tra gli inconvenienti, questo può essere tale se io sto macinando per ridurre le dimensioni,

ma la macinazione può anche essere utilizzata appositamente per andare a modificare volontariamente lo stato solido (da cristallino ad amorfio perché gli amorfi hanno una migliore bio disponibilità). Ne deriva che quello che qua è un inconveniente può essere in realtà visto come metodo per modificare la bio disponibilità di un farmaco.

- Possibile degradazione del farmaco a causa dell'aumento di superficie (ossidazione, assorbimento di umidità): l'area superficiale specifica a contatto con l'ambiente aumenta e se abbiamo una sostanza che si ossida può aumentare l'ossidazione perché esponi un'area maggiore all'ossigeno atmosferico.
- Possibile riduzione di scorrevolezza
- Generazione di cariche elettrostatiche: le particelle generano queste cariche;
- Agglomerare: particelle più fini possono appunto agglomerarsi.

La macinazione può essere effettuata secondo 4 meccanismi principali:

- **Taglio:** la forza viene applicata in un punto preciso del materiale;
- **Compressione:** la forza è applicata su entrambi i lati del materiale;
- **Impatto:** la particella si muove e colpisce qualcosa di fisso (es. parete del recipiente) oppure un elemento in movimento colpisce la particella;
- **Attrito:** sfrutta contemporaneamente pressione e frizione;



Tutti questi meccanismi possono avvenire all'interno di un'apparecchiatura in cui non è presente solvente, parliamo quindi di **macinazione a secco**, oppure può essere inserita acqua per compiere una **macinazione a umido**.

La macinazione classica è quella a secco, ovvero senza aggiunta di solvente.

Si ricorre alla macinazione a umido quando durante la macinazione a secco si sviluppa un eccesso di calore che va a danneggiare sostanze termolabili o quando si devono polverizzare materiali con un'elevata quantità di umidità, per evitare che si impastino andando ad alterare il normale funzionamento dell'impianto.

La macinazione può essere fatta con apparecchiature che lavorano a temperatura ambiente o con apparecchiature refrigeranti (**criomacinazione**).

Si ricorre alla criomacinazione quando il calore può danneggiare o degradare il principio attivo, in tutti gli altri casi si ricorre alla macinazione a secco a temperatura ambiente.

Gli apparecchi utilizzati per la macinazione sono i **molini**; questi si compongono da tre parti:

- **Tramoggia di caricamento (o tramoggia di alimentazione):** elemento che serve per caricare e introdurre il materiale dentro l'apparecchiatura;
- **Camera:** al suo interno sono presenti gli elementi necessari per macinare;
- **Scarico:** convoglia il prodotto;

Solo una minima parte dell'energia che viene impiegata per questo processo viene utilizzata per la macinazione, il resto viene dissipato sotto forma di calore.

Ci sono due parametri operativi che devono essere regolati: velocità di rotazione e tempo di rotazione.

In base al tipo di macinazione e alle dimensioni finali che permettono di ottenere, i molini si dividono in:

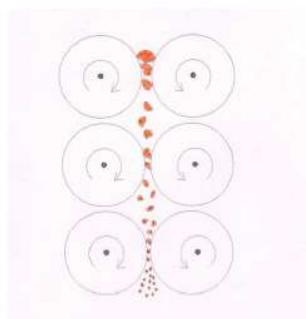
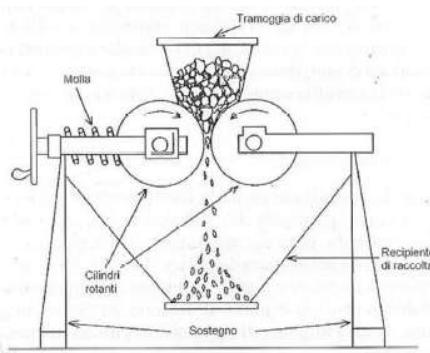
1. FRANTUMATORI:

- **Frantumatore a cilindri:** costituito da due cilindri di acciaio inox. Uno dei due è fisso, l'altro è dotato di molla e quindi si può muovere. I due cilindri vengono fatti ruotare in senso opposto di modo che si abbia una compressione su entrambi i lati del prodotto.

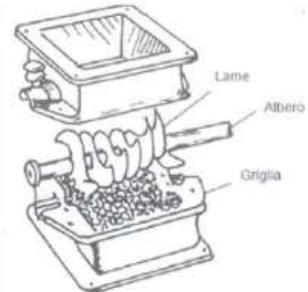
La molla serve per far muovere il frantumatore nei casi in cui il materiale ha una durezza troppo elevata e/o non ha caratteristiche adatte alla macinazione.

Con il frantumatore a cilindri non si può passare da dimensioni molto grandi a dimensioni molto piccole, per fare questo si mettono in serie più frantumatori nei quali la distanza tra i due cilindri è sempre più piccola.

Il frantumatore a cilindri permette una macinazione in continuo ed è utile al fine di avere una linea di produzione che lavori in maniera continuata.



- **Frantumatore a lame:** costituito da una camera di macinazione all'interno della quale è inserito un albero che presenta una serie di lame. L'albero viene fatto ruotare e la macinazione avviene per taglio. Questo tipo di macinazione è adatta a materiali molto fibrosi; si usa quasi esclusivamente con sostanze di origine vegetale.



2. POLVERIZZATORI:

- **Molino a coltelli:** simile al frantumatore a lame ma cambiano le dimensioni delle lame. All'albero sono saldati dei coltelli e vengono fatti ruotare per ottenere una macinazione per taglio.

Nella parte inferiore è presente una griglia che funge da setaccio.



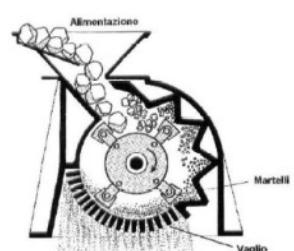
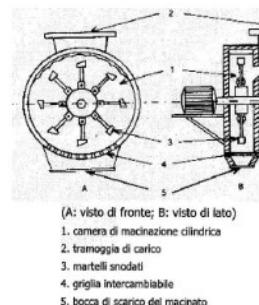
- **Molino a martelli:** simile al molino a coltelli, la differenza sta nel fatto che sull'albero centrale non sono fissati dei coltelli ma dei piccoli martelli.

Anche in questo caso è presente una griglia.

La macinazione avviene per impatto.

I materiali molto duri (non adatti ad esempio alla macinazione per taglio) sono macinati mediante questa tecnica.

Sono stati sviluppati numerosi strumenti per soddisfare tutte le esigenze.



- **Molino a palle:** composto da una camera in movimento che contiene una serie di palline (in acciaio o porcellana perché devono essere inerti e facilmente lavabili per evitare contaminazioni – es. cross contamination).

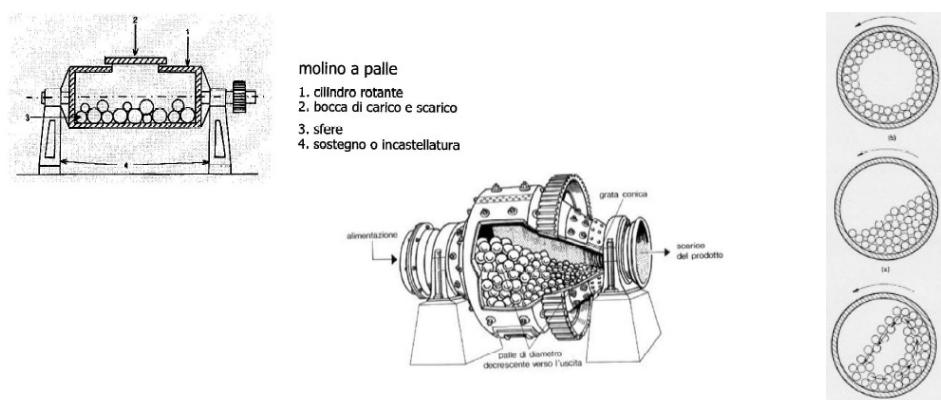
In questo caso viene messa in rotazione la camera del molino e non gli elementi macinanti.

La macinazione avviene per impatto e per attrito.

La caratteristica importante è la velocità di rotazione che deve essere ottimale: le palle devono risalire lungo le pareti per impattare con la sostanza. Se la velocità è troppo bassa le palline rotolano le une sulle altre, se è troppo alta rimangono attaccate alla parete.

La velocità di rotazione ottimale V_0 è: $V_0 = \frac{2}{3} w$

W è la velocità critica ed è data da: $w = \sqrt{(g/R-r)}$ Dove g = accelerazione di gravità
 R ed r sono rispettivamente il raggio della camera e quello medio delle palle



VANTAGGI:

- MACINAZIONE A SECCO E A UMIDO
- LAVORAZIONE CONTINUA O DISCONTINUA
- MACINAZIONE E MESCOLAZIONE CONTEMPORANEE
- POSSIBILITÀ DI OTTENERE POLVERI CON DIVERSA GRANULOMETRIA (FINO A POCHI MICRON)
- SCARSO RISCALDAMENTO
- POSSIBILITÀ DI MACINARE IN AMBIENTE CHIUSO E SOTTO GAS INERTI
- MANCANZA DI CONTAMINAZIONE AMBIENTALE

SVANTAGGI:

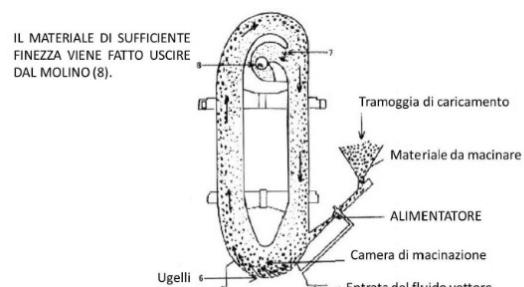
- LENTEZZA
- RUMOROSITÀ
- NON UTILE PER MATERIALI FIBROSI
- POSSIBILITÀ DI CONTAMINAZIONI CROCIATE
- POSSIBILITÀ DI CESSIONI DI MATERIALE DA PARTE DELLE SFERE
- DIFFICOLTÀ NELLA PULIZIA DELLE SFERE
- SCARICO DEL MOLINO LABORIOSO

3. MICRONIZZATORI:

- **Molino a getto d'aria o a getto di fluido:** ha una struttura e un principio di funzionamento completamente diverso dagli altri. È costituito da una camera ellittica verticale che presenta alla base un'entrata del fluido a ugelli (immettono aria nella camera).

Il materiale da macinare viene fatto entrare lateralmente tramite la tramoggia di caricamento ed è messo in movimento dall'aria. La macinazione avviene per impatto e per attrito.

Le particelle, una volta raggiunte le dimensioni desiderate, escono dalla parte alta dello strumento.



È possibile regolare la pressione dell'aria che entra in base alle caratteristiche della polvere e alle dimensioni finali desiderate.

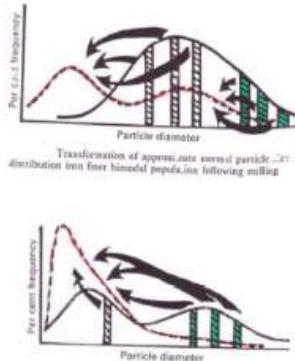
Un altro parametro essenziale è il tempo, che va stabilito in tutte le apparecchiature.

Nel molino micronizzatore vanno inserite polveri di dimensioni pari a qualche micron.

Macinazione in farmacia

In farmacia la macinazione avviene o con un piccolo mulino o mediante mortaio e pestello. Il meccanismo di macinazione nel mortaio è un meccanismo misto di compressione e di attrito.

La macinazione di polveri su piccola scala in farmacia si chiama tritazione.



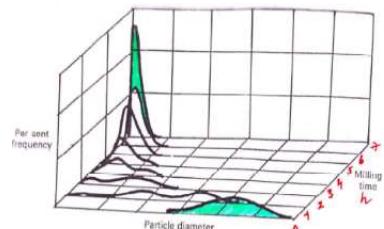
Uno dei parametri operativi che deve essere stabilito a livello industriale è il tempo, e per farlo bisogna eseguire la distribuzione dimensionale all'inizio del processo di macinazione e vedere qual è il tempo necessario ad ottenere le dimensioni desiderate.

Nei libri vengono rappresentati questi grafici che rappresentano la distribuzione dimensionale. Sull'asse y si trova la frequenza percentuale e sull'asse x le dimensioni delle particelle.

Questi grafici rappresentano una distribuzione unimodale di una polvere.

In questo terzo grafico invece sono riportate le stesse curve di distribuzione dimensionale nel tempo (frequenza percentuale in funzione delle dimensioni) in funzione del tempo (al tempo zero, dopo un'ora, dopo due ore, ecc).

Si parte con particelle grandi e, durante la macinazione, non si passa direttamente da una distribuzione dimensionale unimodale alla distribuzione dimensionale unimodale desiderata finale, ma si passa attraverso degli intermedi in cui la distribuzione dimensionale è bimodale.



Fattori che influenzano la scelta di un molino

Esistono tanti molini che si basano su meccanismi di funzionamento diversi, per scegliere il molino più appropriato per un certo tipo di prodotto si devono tenere in considerazione i seguenti parametri:

1. Proprietà del materiale da macinare:

- **Durezza, adesività, fibrosità e plasticità:** la durezza di un materiale è una proprietà che viene determinata con la Scala di Mohs. È molto importante che l'elemento macinante abbia durezza maggiore dell'elemento che viene macinato. Il materiale con durezza più alta in assoluto è il diamante; un materiale con durezza bassissima è il talco.

Per macinare un materiale con durezza bassa si può utilizzare qualsiasi tipo di apparecchiatura, se invece il materiale ha durezza elevata, alcune apparecchiature non possono essere usate.

I materiali fibrosi di origine vegetale non si macinano per impatto ma vanno utilizzati molini che si basano su meccanismi di taglio.

Se il materiale è molto adesivo, questo si attaccherà alle pareti e la macinazione sarà più difficile.

- **Punto di fusione:** alcuni eccipienti con punto di fusione basso non si possono macinare perché nel momento in cui vengono macinati, fondono. Per macinare materiali con punti di fusione poco superiori alla temperatura ambiente (40-50°C) si applica la criomacinazione.
- **Contenuto di umidità:** se il prodotto ha contenuto di umidità alto, non può essere macinato a secco altrimenti aderisce alle pareti del molino e quindi è obbligatoria una macinazione a umido.
- **Infiammabilità:** materiali infiammabili non si macinano perché se macinati generano scintille.
- **Termolabilità**

2. **Dimensioni desiderate:** la scelta del molino si basa sulle dimensioni che il prodotto finale deve avere. Se, ad esempio, si vuole ottenere un prodotto da 4 micron, bisogna utilizzare un molino micronizzatore.
3. **Caratteristiche del molino:** vanno valutate **capacità, costi, dimensioni, accessori.** È importante valutare le dimensioni del molino e gli accessori che possono essere necessari a quel tipo di macinazione.

MISCELAZIONE

Con miscelazione si intende un'operazione unitaria mediante la quale due o più componenti, inizialmente separati o grossolanamente mescolati, sono trattati in modo che al termine del processo, ogni componente si trovi il più vicino possibile ad una particella di ognuno degli altri componenti.

Si parla di miscelazione per tutti gli stati della materia (possibile miscelare qualsiasi forma fisica della materia) e in base al comportamento assunto nel tempo dalla miscela una volta formatasi, le miscele si possono suddividere in:

1. **POSITIVE**= miscele che nel tempo, spontaneamente e in maniera irreversibile, tendono all'omogeneità (es. due liquidi miscibili tra loro nel tempo andranno a miscelarsi; l'agitazione serve solo a render più veloce il processo che in ogni caso avverrebbe).

2. **NEGATIVE**= miscele che se non viene applicata loro una forza, nel tempo tendono a separarsi (es. sistemi dispersi: sistemi bifasici ad esempio formati da due liquidi non miscibili tra loro -emulsioni- oppure costituiti da un solido non solubile nel veicolo liquido -sospensioni-).

3. **NEUTRE**= spontaneamente e a riposo (in assenza di forze), il sistema non tende a miscelarsi né a separarsi. Tuttavia, se il sistema viene sottoposto a qualche tipologia di forza, anche tali miscele possono poi demiscelare, ossia separarsi.

Le polveri sono sistemi neutri.

MISCELAZIONE DELLE POLVERI

N.B Quanto concerne la miscelazione delle polveri, si applica e vale anche alla miscelazione dei granulati, poiché anche essi sono sistemi solidi (= agglomerati di polvere).

La miscelazione delle polveri è il primo processo al quale si va incontro nella produzione di qualsiasi forma farmaceutica sia essa solida, oppure diversa (riempimento di capsule, compresse, ecc...)

Lo scopo della miscelazione è quello di ottenere al termine del processo un sistema nel quale la distribuzione di due o più componenti sia omogenea senza che tali componenti siano andati incontro a nessuna modifica né di tipo fisico né chimico.

Per spiegare come avviene il processo di miscelazione si ricorre ad un caso ideale, ossia ad un sistema costituito da due componenti le cui particelle hanno le stesse dimensioni, stessa forma (in particolar modo la forma sferica, la quale favorisce l'omogeneità della miscelazione), sono presenti nella medesima quantità (50% di un tipo e altro 50% dell'altro) e le une dalle altre si differenziano unicamente in virtù del colore.

RAPPRESENTAZIONE DI UNA MISCELAZIONE CRESCENTE

Il sistema iniziale completamente segregato evolve fino a restituire una miscela effettiva random.

L'immagine A rappresenta una distribuzione iniziale di due polveri non miscelate: da un lato sono presenti le particelle di una tipologia e dall'altro lato, le altre.

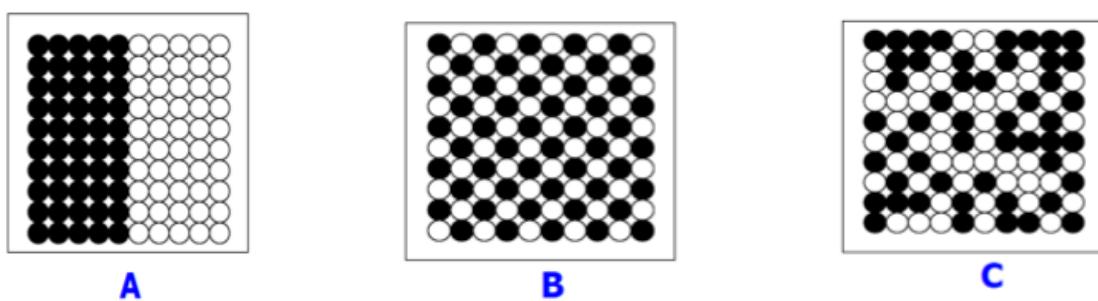
Una polvere non miscelata in maniera uniforme prende il nome di polvere segregata.

Idealmente al termine del processo di miscelazione si desidera avere la situazione riportata nell'immagine B: miscela ideale o miscela perfetta.

Una miscela si dice ideale (o perfetta) se la distribuzione di due polveri è uguale alla distribuzione delle stesse sopra le caselle di una scacchiera, ossia se ogni particella è circondata completamente da particelle dell'altro tipo.

Tuttavia, al termine del processo di miscelazione non si raggiungono mai miscele ideali: ciò che invece si ottiene è rappresentato dall'immagine C.

La figura mostra una distribuzione random, nella quale particelle di 2 tipologie diverse sono mescolate tra loro, ma ciascuna non è perfettamente circondata da particelle differenti.



Domanda: quando una miscela random può essere considerata perfettamente miscelata? Quand'è che è possibile fermarsi e affermare che la miscelazione è stata tale da produrre una miscela omogenea?

Risposta: Paradossalmente dipende dal campione significativo, concetto che dipende dalla finalità posseduta dalla miscela di polvere.

Es. Se la miscela (anche una polvere segregata -figura A-) serve per riempire una sola capsula, posso decidere che la situazione A sia già quella ideale perché se assumo tutta la miscela A ho la quantità di attivo che devo somministrare.

Se invece la miscela A viene suddivisa in parti più piccole, la situazione non può essere definita ideale perché non avrò una distribuzione uniforme dei due componenti che formano la miscela.

Domanda: Qual è il punto finale di una miscelazione?

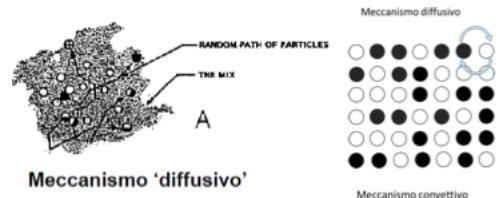
Risposta: Dipende dall'uso che la miscela avrà.

MECCANISMI DI MISCELAZIONE

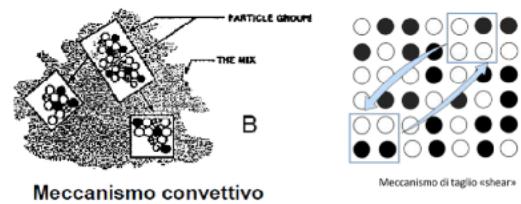
Domanda: Cosa si deve fare per miscelare delle polveri?

Risposta: Per miscelare delle polveri occorre applicare al sistema delle forze che costringano le varie particelle di polvere a muoversi le une rispetto alle altre e a seconda della tipologia di movimenti ai quali vanno incontro le particelle di polvere, il processo di miscelazione può avvenire con diversi meccanismi:

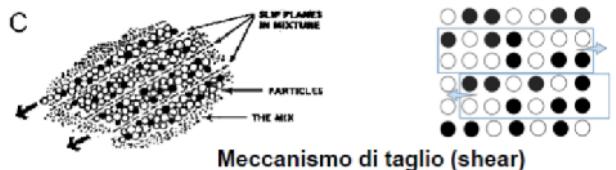
- MISCELAZIONE DIFFUSIVA. Miscelazione nella quale ogni singola particella si muove all'interno della miscela (movimento individuale delle particelle).



- MISCELAZIONE CONVETTIVA. Il meccanismo convettivo è simile a quello diffusivo ma il movimento non riguarda una singola particella, bensì tutte le particelle (gruppi di particelle che si muovono all'interno del "letto" di polvere, ossia rispetto all'insieme delle altre particelle).



- MISCELAZIONE DI TAGLIO. Miscelazione nel quale si hanno strati interi di particelle che si muovono rispetto agli altri strati: il sistema è idealmente suddiviso in molteplici strati e gli uni si muovono rispetto agli altri.



La miscelazione può avvenire con uno di questi meccanismi oppure con due o tre di essi (caso ideale: diversi meccanismi che coesistono all'interno dello stesso sistema perché la miscelazione di taglio e quella convettiva portano ad una miscela in tempi rapidi ma non è detto che essa sia omogenea; la miscelazione diffusiva porta ad una miscela con omogeneità maggiore ma è molto lenta).

CAMPIONE RAPPRESENTATIVO

Un concetto molto importante quando si miscelano delle polveri, è quello del CAMPIONE RAPPRESENTATIVO (o SCALE OF SCRUTINY).

Il campione rappresentativo fornisce risultati, che dal punto di vista statistico, sono in grado di rappresentare la composizione della miscela.

Se si va ad analizzare un campione rappresentativo che possiede una dimensione più piccola rispetto a quella desiderata, si potrà avere una variabilità nel risultato, la quale tuttavia non corrisponde alla composizione della

miscela: si dice che lo scopo della miscelazione sia quella di ridurre il più possibile il campione rappresentativo realizzando un'omogeneità su piccola scala.

Esempio: se il campione rappresentativo corrisponde alla totalità delle particelle da miscelare, anche le miscele segregate forniscono già un'omogeneità, mentre se il campione significativo è costituito da un numero ridotto di particelle rispetto alla totalità di partenza, in tale porzione (e in tutte le altre) in cui il campione di partenza è stato suddiviso, si deve trovare lo stesso numero della stessa tipologia di particelle.

Obiettivo della miscelazione è il raggiungimento dell'omogeneità a livello del campione rappresentativo di dimensioni via via decrescenti.

Andare ad analizzare campioni più piccoli rispetto al campione rappresentativo, non possiede alcun valore perché eventuali variabilità riscontrate, non interessano dal punto di vista pratico.

DIMENSIONI DEL CAMPIONE RAPPRESENTATIVO

Le dimensioni del campione rappresentativo dipendono dalla massa dell'unità di dosaggio che di produrre a partire da quella miscela, ossia se si miscelano in piccola scala 100 g di polvere (50 di un tipo e 50 di un altro) e se tale quantitativo di polvere viene assunto in un unico istante, è possibile saltare lo step di miscelazione, mentre se i 100 g di polveri vengono suddivisi in molteplici dosi oppure 1 polvere viene inserita all'interno di capsule, il campione significativo deve avere un peso uguale a quello della miscela di polvere che viene posta all'interno di una singola capsula, poiché occorre esser certi che esse presentino la quantità di attivo adeguata. Le dimensioni del campione rappresentativo variano in funzione del fine per cui la miscela di polvere è stata prodotta!

DEVIAZIONE STANDARD

Domanda: Come si fa a capire quando la miscela è omogenea?

Risposta: Per esprimere in maniera quantitativa la qualità di una miscela, cioè definire in termini numerici quando essa può essere omogenea, si può fare riferimento alla curva di una distribuzione normale dei dati (distribuzione Gaussiana), caratterizzata da un valore medio e da una deviazione standard.

È stato dimostrato sperimentalmente che in una miscela formata da due soli componenti (es. principio attivo ed un eccipiente) che hanno proprietà simili tranne il colore (miscela binaria ideale), la variazione nella composizione di campioni da essa prelevata è espressa dalla seguente equazione:

$$s = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Dove:

s = deviazione standard della composizione dei campioni di miscela;

p = proporzione del numero di particelle di un componente (componente p) nella miscela. L'altro componente q è dato da (1-p)

n = numero totale di particelle di polvere presenti nella miscela.

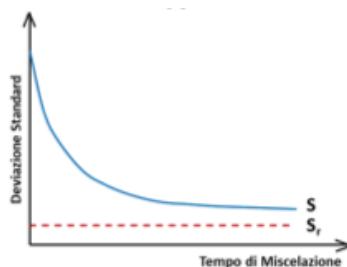
L'equazione derivata sperimentalmente evidenzia quindi che la deviazione standard della composizione dei campioni di una miscela è inversamente proporzionale alla radice quadrata del numero di particelle contenute nei campioni.

Se si miscelano, a parità di massa, particelle di dimensioni più piccole, il numero di particelle presenti sarà maggiori e la deviazione standard diminuisce di conseguenza.

INDICE DI MISCELAZIONE

Durante il processo di miscelazione, a tempi diversi (il tempo del processo è un parametro importante perché nel tempo quasi sempre la miscelazione migliora) si prelevano campioni dalla miscela e si titola il principio attivo con un metodo analitico idoneo: si determina così la quantità di principio attivo in n campioni prelevati dalla miscela in funzione del tempo e poi si calcola la deviazione standard.

Nel tempo la deviazione diminuirà: se guardo il grafico che rappresenta la variazione della deviazione standard rispetto al tempo di miscelazione (sull'asse delle ordinate è riportata la deviazione standard del contenuto del principio attivo presente in una serie di campione e nell'asse delle ordinate il tempo di miscelazione), la deviazione standard (s) diminuisce nel tempo e arriva ad un certo valore che non sarà mai uguale alla deviazione standard della miscela perfetta ma dovrà tenderà alla deviazione standard della miscela omogenea.



Questi 2 parametri combinati in modi diversi, servono per calcolare l'indice (o grado) di miscelazione (M): tale parametro non è univoco, ma può assumere molti valori (N.B i vari indici di miscelazione fanno riferimento alla deviazione standard della miscela misurata in un preciso istante rispetto alla deviazione standard della miscela omogenea).

A seconda di come vengono calcolati, la miscela omogenea (e quindi l'indice di miscelazione massimo) può tendere a 0 oppure a 1.

L'indice di miscelazione più semplice ma non molto utilizzato in campo farmaceutico è quello di Poole (M_p), il quale è data dal rapporto tra la deviazione standard della miscela omogenea e la deviazione standard ottenuta sperimentalmente in un preciso istante.

$$M_p = \frac{s_r}{s}$$

L'indice di miscelazione più usato in campo farmaceutico è l'indice di miscelazione di Lacey, il quale anziché fare riferimento alla deviazione standard, fa riferimento alla varianza (= quadrato della deviazione standard).

$$\text{Indice di miscelazione di Lacey} = M_L = \frac{s_0^2 - s^2}{s_0^2 - s_r^2}$$

In cui:

s_0^2 è la varianza della miscela completamente segregata (cioè del

sistema iniziale non miscelato);

s^2 è la varianza sperimentale di campioni presi dalla miscela in esame;

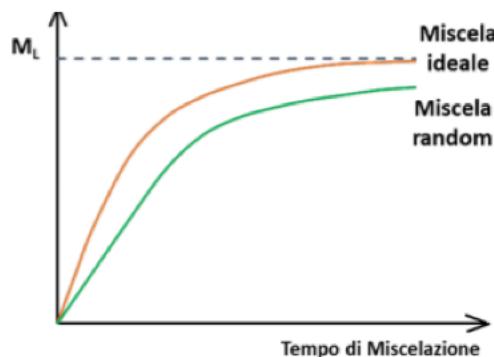
s_r^2 è la varianza della miscela random (omogenea).

In ogni caso, si può far riferimento alla deviazione standard oppure alla varianza e sempre riferite alla miscela al tempo iniziale (miscela segregata) o ad un determinato tempo (miscela random).

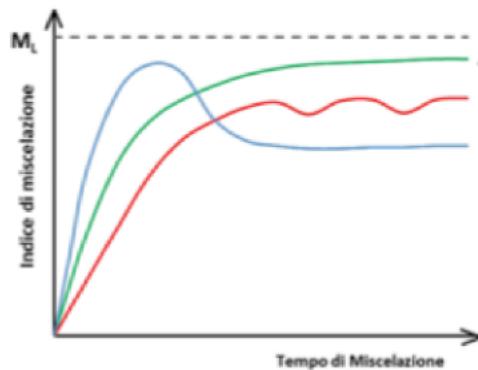
Rapporto tra l'omogeneità raggiunta dal campione analizzato e quella raggiungibile.

Sia prendendo in considerazione l'indice di riferimento di Poole che quello di Lacey, il valore della miscela completamente segregata è pari a 0 mentre quello della miscela totalmente random è pari a 1.

Se si considera l'indice di miscelazione di Lacey, una miscela reale non raggiungerà mai il suo indice di miscelazione massimo (miscela ideale), ma vi tenderà asintoticamente nel tempo.



Tenderà ad arrivare a quel punto e rimane costante? No, perché è vero che le miscele di polveri sono neutre, alle quali se non si applica nessuna forza, una volta raggiunta l'omogeneità, questa si mantiene nel tempo (andamento A), ma compaiono anche altri andamenti (B e C).



Durate la miscelazione, le particelle di polvere devono essere poste in movimento un rispetto all'altra e nelle apparecchiature adibite a tale scopo, tali movimenti possono essere indotti da molteplici cause (forza di gravità, sistemi meccanici che impariscono un movimento alla miscela, ecc...).

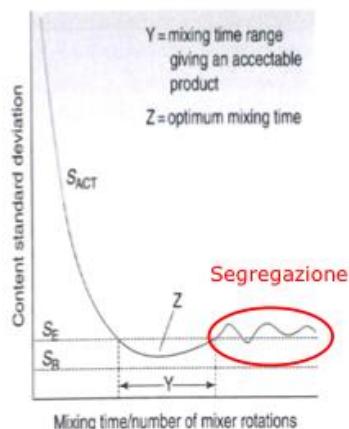
Perciò anche durante il processo di miscelazione, le particelle per potersi miscelare sono sottoposte a forze e queste ultime possono poi, a seconda delle caratteristiche della miscela di polvere, causare una separazione: dopo aver aggiunto il punto in cui la miscela è omogenea, continuando la miscelazione, le particelle possono de-miscelarsi, ossia segregano.

Di conseguenza, si potrà avere un andamento di tipo C (giungo al massimo di miscelazione con indice di miscelazione massima poi continuando a miscelare, l'indice di miscelazione diminuisce perché le polveri tendono a segregare).

Oppure si può avere un caso come quello rappresentato dall'andamento B: dopo un certo periodo di tempo si raggiunge il massimo di miscelazione, e in seguito a ciò l'indice di miscelazione presenta un andamento ondulatorio.

N.B. in ogni sistema si deve determinare il tempo ottimale di miscelazione perché non è sempre vero che se si mescola per un intervallo di tempo maggiore, la miscela vada verso l'omogeneità poiché esistono dei casi in cui dopo aver raggiunto il massimo, l'indice di miscelazione diminuisce o oscilla.

Grafico che riporta la deviazione standard del contenuto del principio attivo in funzione del tempo di miscelazione.



Si deve andare a trovare il valore dell'intervallo di tempo che fornisce un prodotto accettabile e corrisponde al momento in cui la deviazione standard del contenuto è la più bassa (essa rientra nei limiti definiti accettabili perché successivamente è possibile trovarsi nel momento in cui si ha segregazione e quindi la deviazione standard del contenuto è sopra a quella accettabile).

FATTORI IMPORTANTI CHE DIPENDONO DALLE POLVERI PER LA FORMAZIONE DI MISCELE OMOGENEE

I sistemi composti da miscele di polveri possono comportarsi in maniera diversa a seconda delle caratteristiche delle polveri che ne fanno parte.

I fattori importanti che dipendono dalle polveri per la formazione di miscele omogenee sono:

1) DIMENSIONI

Le dimensioni delle particelle sono fondamentali: es. se è possibile porsi nella condizione in cui le dimensioni delle particelle di polvere che si devono miscelare sono simili, si favorisce l'ottenimento di una miscela omogenea.

Tale condizione può essere rispettata molteplici volte poiché lo stesso eccipiente (es. diluenti) esiste e viene prodotto in svariati formati, in maniera tale che l'industria farmaceutica possa scegliere l'eccipiente di dimensioni simili a quello degli altri componenti (in particolare il principio attivo).

Tuttavia, non sempre è facile porsi nelle condizioni in cui le dimensioni delle particelle sono simili perché a volte i principi attivi sono micronizzati (ottenuti con mulino micronizzatore), e di conseguenza ciò porterebbe ad avere a che fare con eccipienti micronizzati: SVANTAGGIOSO, perché gli eccipienti micronizzati hanno pessime caratteristiche di scorrevolezza!

N.B la scorrevolezza delle polveri è estremamente importante per la miscelazione delle polveri poiché se esse scorrono bene, la miscelazione sarà favorita; tuttavia, se le polveri si muovono eccessivamente, può essere favorita anche la segregazione.

A livello di farmacia (piccola scala), la demiscelazione non è rilevante mentre su grande scala è importante che la miscela rimanga omogenea dal momento che viene prodotta fino a quando non viene trasformata nella forma farmaceutica finale: la demiscelazione può avvenire sia durante il processo di miscelazione ma allo stesso tempo può essere un inconveniente che si verifica durante il maneggiamento che le polveri subiscono prima di poter dare origine ad una forma farmaceutica.

Durante “l'ending” della miscela (intervallo che intercorre tra la sua produzione e la sua trasformazione nella forma farmaceutica finale), la miscela viene sottoposta costantemente a movimento che possono provocare la demiscelazione.

Per l'industria farmaceutica è molto grave non avere una miscela omogenea perché così facendo la forma farmaceutica non potrà essere di qualità!

2) DENSITA'

La densità è una proprietà intrinseca della sostanza per cui non è possibile operare a favore. L'ideale è che, ovviamente, le due sostanze in polvere abbiano densità simili.

3) FORMA

La forma ideale è quella sferica, offre maggiore scorrevolezza e favorisce quindi ogni tipo di miscelazione, ma favorisce anche la segregazione

4) RAPPORTO IN PESO DEI COMPONENTI

La condizione ideale sarebbe quella di ritrovarsi in rapporto 1:1. Nel caso non fosse possibile si utilizza il metodo delle diluizioni geometriche o diluizioni progressive. Questa tecnica è utilizzata solo in farmacia per preparazioni galeniche e non in ambito industriale.

Si prenda il seguente esempio per capire al meglio il funzionamento della tecnica:

Si deve preparare una miscela costituita da:

Attivo (A), 1 g

Eccipiente B, 5 g

Eccipiente C, 10 g

Eccipiente D, 20 g

Procedimento:

Si inserisce nel mortaio 1 g di B (NB. Non si inserisce mai per primo l'attivo per evitare che aderisca alle pareti del mortaio e si perda concentrazione di attivo) e si aggiunge 1 g di A. A questo punto si miscelano le due polveri e si ottengono quindi 2 g di miscela. Ora si aggiungono 2 g di B, si miscela e successivamente si aggiungono 4 g di un altro eccipiente. Si va avanti così fino all'esaurimento di tutte le polveri.

Questo tipo di diluizione ha, quindi, lo scopo di ritrovarsi sempre nelle condizioni di 1:1.

5) DETERMINAZIONE DEL TEMPO OTTIMALE DI MISCELAZIONE

Superare il tempo ottimale di miscelazione può portare a segregazione delle polveri. È un fattore decisamente più importante in ambiente industriale.

6) SCELTA DEL TIPO DI MISCELATORE

Anche questo è un fattore importante per lo più in ambito industriale.

MISCELATORI

I miscelatori si possono suddividere in due modi, o in base al meccanismo di miscelazione o in base a se siano o meno miscelatori segreganti. Nello specifico si è scelto di suddividerli in:

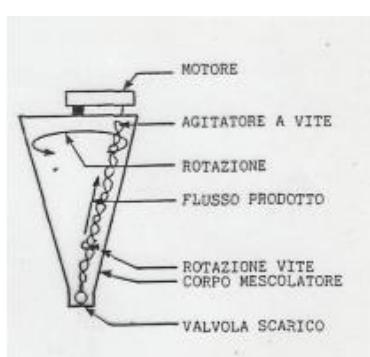
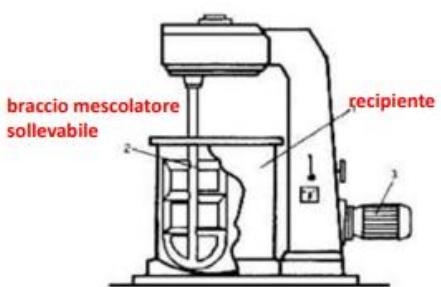
- Miscelatori a corpo fisso
- Miscelatori a corpo rotante

Miscelatori a corpo fisso

I miscelatori a corpo fisso sono costituiti da un contenitore di forma variabile, fermo, all'interno del quale sono in movimento degli organi rotanti, come ad esempio lame, pale o eliche.

In base alla forma dell'organo rotante, si possono avere i seguenti tipi di miscelatori:

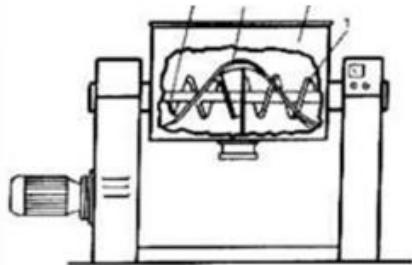
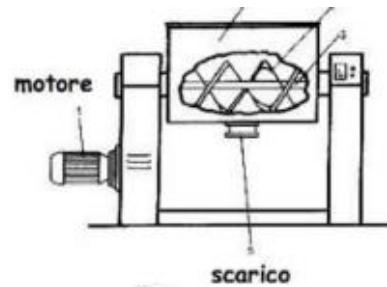
- Planetario: il braccio mescolante ruota intorno a sé stesso e contemporaneamente attorno alle pareti del recipiente. È adatto anche a miscelare paste.



- A coclea in controcorrente: il recipiente ha una forma a "V", nella parte superiore è presente il motore che mette in movimento la coclea, agitatore a vite che ruota su sé stesso e contemporaneamente si muove lungo le pareti del recipiente. Il

materiale viene spostato dal basso verso l'alto. È un miscelatore molto utilizzato perché la miscelazione non dipende dal grado di riempimento, vantaggio di tutti i miscelatori a corpo fisso.

- A nastro (doppia spirale in controcorrente): miscelatore che presenta due spirali, dette viti di Archimede, orientate in senso opposto: una sposta le polveri da sinistra a destra, l'altra in senso opposto. L'ampiezza delle spirali è uguale. Permette la miscelazione sia di piccoli che di grandi quantità di sostanze.



- A quattro vie: simile al miscelatore a nastro ma le spirali hanno ampiezza diversa, in questo modo la massa da miscelare è divisa in quattro porzioni, producendo un'ottima miscelazione.

IN GENERALE:

I miscelatori a corpo fisso hanno un meccanismo principale di miscelazione convettivo, oppure convettivo e di taglio, adatti quindi a polveri con densità e dimensioni diverse.

Hanno numerosi vantaggi:

- La miscelazione è migliore rispetto a quelli a corpo rotante
- Sono adatti a polveri con densità, dimensioni o forma diverse
- Facilità di carico e scarico
- Riempimento per 2/3 del loro volume
- Possibilità di miscelare polveri umide o con consistenza pastosa.

Presentano, però, anche degli svantaggi, che nonostante i numerosi vantaggi, fanno preferire l'uso dei miscelatori a corpo rotante:

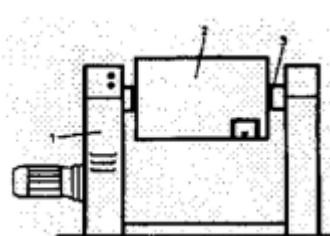
- Costo più elevato rispetto a quelli a corpo rotante
- Pulizia più difficile
- Maggior consumo di energia

Miscelatori a corpo rotante

Nei miscelatori a corpo rotante non c'è un organo rotante, ma tutto il miscelatore è in movimento. Le polveri, quindi, si muovono per gravità.

Alcuni esempi:

- A cilindro: sono presenti all'interno dei deflettori, sistemi non rotatori che rompono eventuali aggregati di sostanza.

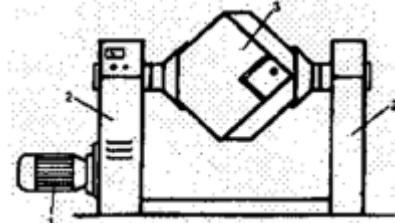


Tipi di deflettori

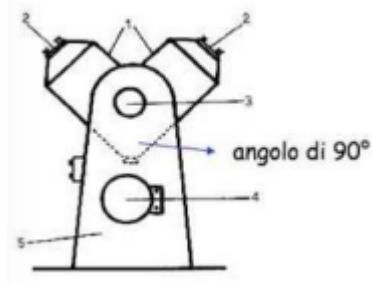
- Biconico: costituito da due coni uniti alla base, un apice funge da carino, l'altro da scarico



- A cubo



- A "V": è il più utilizzato, i due cilindri sono posizionati con un angolo di 90°



IN GENERALE:

I miscelatori a corpo rotante hanno un meccanismo di miscelazione di tipo diffusivo, la miscelazione, quindi, è ottimale ma lenta. Molto spesso, però, la forma e l'asse di rotazione vengono progettati per favorire anche il meccanismo convettivo. Il meccanismo di taglio, invece, è praticamente assente. I miscelatori a corpo fisso spesso possono favorire la segregazione delle polveri.

Il principale e unico vantaggio dei miscelatori a corpo rotante è la facile e veloce pulizia che richiedono. Questo permette una minima contaminazione crociata nelle polveri.

Gli svantaggi sono numerosi, ma ben compensati dal vantaggio appena citato:

- La miscelazione avviene per gravità, quindi è possibile che le polveri con diversa dimensione o densità si separino
- La capacità utile non è superiore al 50-60% del volume totale
- Non sono idonei alla miscelazione di polveri fini
- La velocità di rotazione non è elevata, la velocità critica è di 15/20 giri al minuto
- Non è possibile miscelare polveri umide perché potrebbero aderire alle pareti del miscelatore.

Forme farmaceutiche finite

La forma farmaceutica finita più semplice è rappresentata dalle polveri. Le polveri possono essere utilizzate per due diverse vie di somministrazione; si hanno le polveri per uso orale e polveri per applicazione cutanea.

Polveri per uso orale

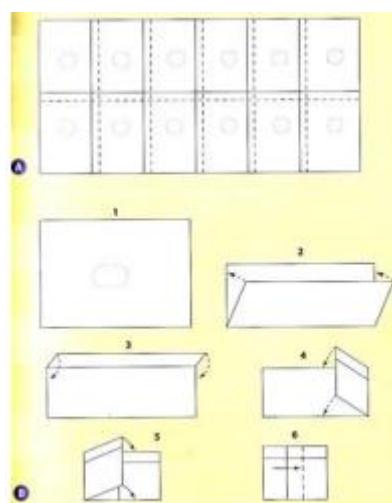
Secondo FU XII Ed, "le polveri per uso orale preparazioni costituite da particelle solide, non aggregate, asciutte e di vari gradi di finezza. Contengono uno o più principi attivi, con o senza eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati e aromatizzanti. Sono generalmente somministrate in o con acqua o altro

liquido adatto. Possono anche essere ingerite direttamente. Sono presentate come preparazioni a dose unica o multidose. Le polveri orali multidose richiedono la fornitura di un misurino in grado di dare la quantità prescritta. Ogni dose di una polvere a dose unica è racchiusa in un contenitore singolo, per esempio un sacchetto o un flaconcino”.

Le preparazioni monodose sono già suddivise dal farmacista o dall’industria farmaceutica, mentre le preparazioni multidose vengono suddivise dal paziente in singole dosi personalizzate in base alla terapia, questo costituisce un importante vantaggio.

Le preparazioni monodose hanno il vantaggio di avere una precisione di dosaggio e una maggiore protezione e conservazione nel tempo. Sono sicuramente, anche, di più facile impiego.

Le polveri monodose in farmacia sono ripartite in cartine. Vengono utilizzati foglietti di carta oleata di dimensioni adeguate alla dose. La ripartizione avviene come mostrato in figura:



È necessario effettuare dei controlli di qualità sulla forma farmaceutica. I controlli obbligatori sono diversi a seconda se la preparazione è allestita in farmacia o in industria farmaceutica. Nel caso di cartine i controlli comprendono l’omogeneità di miscelazione (viene garantita dal rispetto delle procedure e dall’utilizzo di eccipienti inerti colorati che si legano al principio attivo in maniera tale da valutare qualitativamente l’uniformità del colore della polvere) (NB. I coloranti in questione vengono utilizzati se e solo se il principio attivo è in bassissime concentrazioni e molto potente, qualsiasi eccipiente aggiunto ad una preparazione farmaceutica deve essere sempre giustificato) e il peso della polvere multidose.

Polveri per applicazione cutanea

Dette anche polveri aspersorie, secondo la FU XII Ed. “Le polveri per applicazione cutanea sono preparazioni costituite da particelle solide, non aggregate, secche, di vari gradi di finezza. Contengono uno o più principi attivi, con o senza eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati dall’autorità competente. Le polveri per applicazione cutanea si presentano come polveri a dose unica o come multidose; sono prive di granulosità. Le polveri indicate specificamente per l’uso su larghe ferite aperte o su cute gravemente lesa sono sterili. Le polveri per applicazione cutanea multidose possono essere dispensate in contenitori spargitalco, in contenitori dotati di un sistema spruzzatore meccanico o in contenitori pressurizzati”.

La finezza della polvere deve essere adeguata, infatti, devono presentare una dimensione inferiore a 50 micron per non risultare irritante sulla pelle. Per ottenere una polvere impalpabile si devono avere particelle di dimensioni inferiori a 20 micron. Le polveri devono avere, inoltre, una buona adesività sulla pelle e una buona scorrevolezza. L’etichetta della preparazione deve indicare che è per uso esterno.

Eccipienti più utilizzati:

- Talco: polvere impalpabile, normalmente utilizzato con funzione glidante nelle preparazioni per uso orale, mentre nelle polveri per uso cutaneo è utilizzato come diluente perché aderisce sulla pelle ed è molto fine.
- Amido: eccipiente più utilizzato in assoluto, nella preparazione per uso cutaneo è in grado di adsorbire gli essudati. Utilizzato anche nelle preparazioni semi-solide per la cura delle piaghe da decubito.
- Caolino: polvere fine adsorbente
- Ossido di zinco: ha una funzione particolare in quanto utilizzato sia come eccipiente sia per la sua attività protettiva e antisettica. Utilizzato anche come schermo di tipo fisico nelle protezioni solari.

Problemi nella formulazione di polveri: Incompatibilità

Tutte le polveri sono sostanze chimiche, quindi possono interagire tra di loro. Qualche volta l'interazione può essere desiderata ma è un caso molto raro.

L'interazione viene considerata incompatibilità, e va considerata e verificata la sua assenza nelle preparazioni galeniche magistrali in farmacia quando si preparano forme farmaceutiche solide (perché vengono appunto allestite dal farmacista in quanto presenti in Farmacopea).

Occorre quindi escludere queste sostanze incompatibili quando ci sono (si può fare riferimento a testi specifici, come Medicamenta o Martindale).

Casi principali di incompatibilità:

- **Formazione di miscela eutettica**

Si intende come miscela eutettica una miscela con p.d.f. più basso rispetto ai singoli componenti: La miscelazione porta ad una nuova entità con p.d.f. diverso rispetto alle due sostanze che la costituiscono (se il p.d.f. è inferiore a 25/30°C, ci troviamo di fronte ad una sostanza semisolida o addirittura liquida). Nelle preparazioni solide se la miscela eutettica è in grande quantità può essere un problema mentre se è piccola quantità, si può fare adsorbire su un adatto excipiente in modo tale da ottenere un solido. In altre preparazioni può essere un vantaggio importante (mentolo e canfora, timolo e mentolo, timolo e canfora).

- **Formazione di miscela igroscopica (tensione di vapore della miscela è inferiore a quella delle singole sostanze)**

Vale lo stesso discorso delle miscele eutetiche. Es: caffefina e sodio benzoato.

- **Interazioni tra sostanze ossidanti e riducenti**

La reazione può avvenire anche allo stato solido se viene somministrata energia (es macinando insieme in mortaio potassio permanganato insieme a sostanze organiche si può avere una fiammata).

- **Altre incompatibilità**

Es. lattosio (diluente) con sostanze che hanno un gruppo amminico primario.

Di seguito alcune tabelle di incompatibilità a scopo esplicativo:

+++ TABELLA 2.4 • ALCUNE INCOMPATIBILITÀ CHIMICO-FISICHE +++		
Sostanze incompatibili	Modificazioni e prodotti derivanti	
Acido acetilsalicilico	sodio bicarbonato chinina sali in presenza di umidità	massa molle per formazione di salicilato e acetato di sodio chinotossina
Acido borico	sodio salicilato	massa umida con formazione di borosalicilato di sodio
Acido salicilico	mentolo, canfora, aspirina, cloralo idrato	masse pastose o liquide
Antipirina	canfora, timolo, mentolo, salolo, naftolo, piperazina, acido salicilico e sodio salicilato	masse umide o pastose massa umida con formazione di salipirina
Caffeina	sodio salicilato e sodio benzoato	masse umide
Canfora	mentolo, salolo, timolo, naftolo, cloralo idrato, resorcina, resine, antipirina ecc.	miscelle eutetiche, umide o molli
Chinina e sali	sodio salicilato, cloralo idrato e naftolo	masse pastose o umide
Mentolo	canfora, timolo, cloralo idrato, naftolo, resorcina, salolo, antipirina, sodio salicilato	masse umide deliquescenti
Piperazina	antipirina, cloralo	masse umide
Piramidonone (aminofenazone)	timolo, naftolo, salolo, resorcina, acido salicilico e sodio salicilato, acido tartrico, urotropina e cloralo	masse molli
Potassio clorato	acido salicilico, amido, zuccheri riducenti, resine, lycopodo, tannino, manganese biossido, ipofosfiti, carbone, zolfo, china, iodio, acido ossalico, acido citrico, berzoato e salicilato di sodio	decomposizione con reazioni violentate o esplosive
Potassio permanganato	zolfo, fosforo, alcol, essenze, glicerina, sostanze riducenti, acido solforico, iposolfiti e biosolfiti, nitriti e sostanze incompatibili con potassio clorato	miscelle pericolose ed esplosive
Potassio sulfoguaiacolato	resorcina, sodio salicilato, canfora	masse molli
Resorcina	acido salicilico, fenolo, canfora, antipirina, cloralo, mentolo, piramidone, bromuri	masse pastose o liquide
Esametilen-tetramina (urotropina)	acido benzoico, sodio o litio benzoato, litio carbonato, sodio salicilato, antipirina, aspirina, salolo, diuretina	masse molli o liquide
Ferro gluconato (oso)	vitamina B12 in presenza di umidità	decomposizione della vitamina B12
Iodio	essenze, ferro limatura, precipitato bianco, precipitato giallo mercurio metallico, zolfo, fosforo acido tannico ammoniaca e sali di ammonio	deflagrazione e miscelle esplosive per intumescione reazione violenta con produzione di fiamma combinazioni iodotanniche ioduro d'azoto esplosivo
Litio carbonato	urotropina	massa umida
Sodio salicilato	antipirina, acido borico, sodio borato, fosfato e bicarbonato, potassioacetato, piramidone, urotropina, cloralo, caffea,na, chinina solfato	masse deliquescenti
Teobromina e sodio salicilato (diuretina)	antipirina e piramidone	masse umide
Timolo	canfora, mentolo, piramidone, cloralo, antipirina, urotropina	masse molli o liquide
Vitamina B12	gluconato e solfato ferroso, aldeidi, acido ascorbico e vanillina in presenza di umidità talco	decomposizione in presenza di umidità perdita di attività a causa della forte affinità per la vitamina B12
Zinco ossido	zinco cloruro, acido fosforico	masse dure
Zolfo	calcio cloruro, sodio ipoclorito, clorati, potassio permanganato, acidonitrico, cromo, picrico, trementina essenza, potassio e sodio nitrato, ossido rosso di mercurio	miscelle esplosive
Zuccheri riducenti	permanganato, clorato e bicromato di potassio	miscelle esplosive

Problemi nella formulazione di polveri: Attivi con basse dosi

Principi attivi con dosaggio molto basso (pochi mg) non possono essere somministrati da soli per varie ragioni:

- **Difficoltà di pesata**
Ovviamente, più bassa è la pesata, minore è l'accuratezza, maggiore è l'errore.
- **Difficoltà di ripartizione**
- **Difficoltà di assunzione**

Occorre quindi usare eccipienti diluenti (questo discorso vale anche per le capsule), prestando molta attenzione alla miscelazione (uso di sostanze colorate, metodo delle diluizioni geometriche).

Saggi tecnologici sulle polveri

Le polveri per uso orale, come forma farmaceutica finita, sono poco usate (si preferisce inserirle, anche in farmacia, in capsule).

Comunque, esistono alcune forme farmaceutiche in polvere, che sono confezionate come cartine, bustine o in barattoli.

I controlli da eseguire sono:

- **Finezza (analisi dimensionale)**
Setacciatura, tecniche microscopiche, diffrettometria laser, ecc....
- **Uniformità di massa**
- **Uniformità di contenuto**

CAPSULE

Passiamo ora alle capsule come forma farmaceutica. In particolare, vedremo le capsule per uso orale (seppur esistano anche per altre vie di somministrazione).

La definizione di capsule secondo Farmacopea Ufficiale Italiana XII Ed: “*Le capsule sono preparazioni solide con involucri duri o molli di varie forme e capacità, contenenti usualmente una dose unica di principio attivo. Sono destinate alla somministrazione orale*”.

Le capsule possono essere suddivise secondo cinque criteri di divisione:

- **Suddivisione per consistenza**
 - **Capsule rigide**
 - **Capsule molli**
- **Suddivisione per tipo di rilascio**
 - **Capsule normali**
 - **Capsule a rilascio modificato**
 - **Capsule gastroresistenti**
- **Altri**
 - **Cialdini** (si usavano decenni fa, vedremo più avanti).

Capsule rigide (capsule dure o opercoli): Definizione e composizione

La Farmacopea ci dice che “*Gli involucri delle capsule sono fatti di gelatina o altre sostanze, la cui consistenza può essere regolata per aggiunta di sostanze come glicerolo o sorbitolo (plastificanti). Possono essere aggiunti eccipienti come tensioattivi, cariche opache, conservanti antimicrobici, dolcificanti, coloranti autorizzati dalla competente autorità e aromatizzanti (raramente). Le capsule possono avere sulla superficie delle marcature*”.

Composizione della capsula (opercolo). Componente principale:

- **Gelatina (glicerolo o sorbitolo) ed acqua (13-16% di umidità residua)**

La gelatina (un eccipiente di origine animale) è una miscela di proteine purificate, ottenute per idrolisi parziale (acida = gelatina A o basica = gelatina B) dal collagene, una proteina presente nelle pelli, ossa e connettivo di animali (bovini, pesci).

Il plastificante della gelatina può essere l'acqua (13/16%), o essa assieme ad altre sostanze come sorbitolo o glicerolo.

Importante l'umidità residua dopo essicazione, ma che non deve essere completa in modo tale da evitare che la capsula non sia troppo friabile.

- Se la capsule sono troppo umide, assorbono acqua, diventano troppo plastiche e si attaccano l'una con l'altra.
- Al contrario, senza acqua, diventano troppo rigide.

Sono molto importanti quindi le condizioni di conservazione (T 15-25°C, UR 35-60%, sconsigliato tenere i medicinali in cucina o in bagno proprio per questo motivo).

Fino a pochi anni fa, tutte le capsule erano di gelatina. Ora, per ragioni di intolleranza o religiose, sono state messe in commercio capsule con altri componenti (HPMC o pullulano).

- **Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC o ipromellosa) (V-caps, Capsugel) (2-7% di umidità residua)**

HPMC o ipromellosa, entrambi sono i nomi chimici, mentre ad esempio Capsugel, è tra le aziende più importanti che produce capsule.

C'è da dire infatti che l'industria farmaceutica non produce quasi mai le capsule da sola, ma le acquista (quelli nella seconda parentesi di destra sono quindi i nomi commerciali).

L'HPMC è un derivato della cellulosa (di origine vegetale, anche se in realtà è un derivato semisintetico della cellulosa, quindi non completamente naturale).

- **Pullulano (Npcaps, Capsugel)**

Il pullulano è un polisaccaride ricavato dalla fermentazione del mais (origine vegetale).

Capsule rigide (capsule dure o opercoli): Altri eccipienti che costituiscono l'opercolo

Altri eccipienti che costituiscono l'opercolo:

- **Coloranti e/o opacizzanti**

Si possono impiegare (in base alla direttiva 2003/35/CE) tutti i coloranti autorizzati da una direttiva del 1994 ad essere impiegati come coloranti negli alimenti.

Sono designati mediante il codice «E» (da E100 a E199) e devono avere la stessa purezza richiesta per uso alimentare.

Si dividono in:

- Solubili (per le preparazioni liquide).
- Insolubili in acqua (detti anche lacche).

Nel caso di forme solide (capsule e compresse), solitamente si usano coloranti non solubili in acqua (es. lacche di alluminio oppure ossidi di ferro) per evitare fenomeni di migrazione del colore durante l'essiccamento.

Criteri di scelta: Forme solide (capsule e compresse) in base alla categoria terapeutica dell'API (vedi schemetto più avanti).

Un opacizzante è un colorante che fa diventare una capsula bianca. E' in grado di impedire l'attraversamento della luce, in modo tale da evitare la degradazione fotolitica, ma non solo, si usa anche semplicemente per modificare l'estetica della capsula, soprattutto in ambito cosmetico.

L'opacizzante più usato è il biossido di titanio (E 171, bianco). Nel 2021 EFSA (Agenzia Europea Sicurezza Alimentare) ha dichiarato che non è possibile escludere la sua genotossicità. Da agosto 2022 non può essere usato per prodotti alimentari.

Rimane autorizzato nei medicinali per la complessità, sia tecnologica che regolatoria, nella sua sostituzione.

- Andare a sostituire anche un solo eccipiente richiede grandi sforzi, sia in termini di paragonabilità di utilizzo (la complessità tecnologica), sia dal punto di vista regolatorio (modificare anche solo un eccipiente è un processo lungo, bisogna dimostrare una analoga stabilità rispetto all'eccipiente precedente, e inoltre bisogna passare per iter regolatori complessi).

La scelta del colore è molto importante per la compliance del paziente.

- Colori funzionali (giallo o arancio per vitamine e stimolanti, marrone per tranquillanti, azzurro per disinfettanti, ecc).
- Aiuta le persone anziane ad identificare il medicinale.

A destra uno schema raffigurante i risultati di uno studio che ha dimostrato un'associazione tra colore della capsula e compliance dal punto di vista delle patologie trattate (colori funzionali).

In seguito delle tabelle raffiguranti il colore delle capsule e la loro composizione.

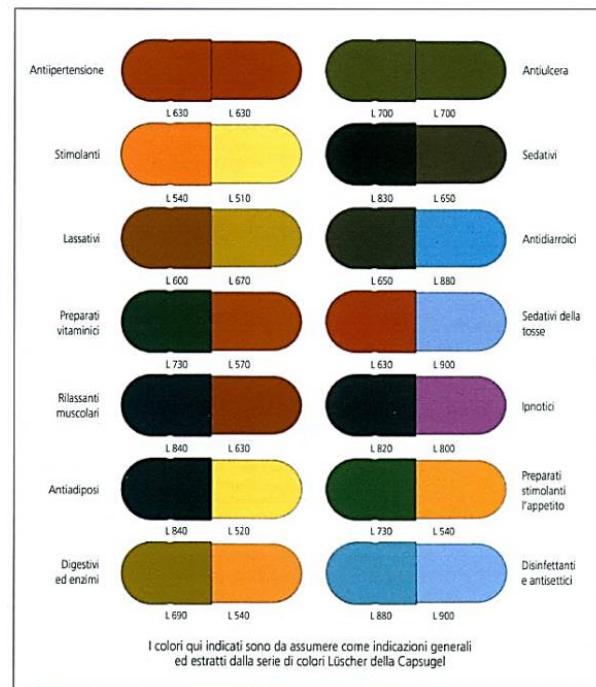


Figura 3.1 – Esempi di colori funzionali applicati alle capsule secondo i risultati delle ricerche del prof. Max Lüscher.

TABELLA 3.1 • SCHEDA D'ANALISI				
Capsule colore	Composizione	Funzione campo alim.	Riferim. in farmacopea	Conforme
"Clear" trasparenti	gelatina q.b. a 100	struttura		Pharmacopée Européenne
Bianco	titano bioss. 2,0000% gelatina q.b. a 100	opacizzante struttura	E 171 Ph. Eur.	
Giallo chiaro	eritrosina 0,0010% ossido di ferro giallo 0,2727% titano bioss. 2,0000% gelatina q.b. a 100	colorante colorante opacizzante struttura	E 127 E 172 Ph. Eur.	Pharmacopée Française Ph. Fr.
Giallo carico	ossido di ferro giallo 0,5000% titano bioss. 1,0000% gelatina q.b. a 100	colorante opacizzante struttura	E 172 E 171 Ph. Eur.	
Verde scuro	ossido di ferro giallo 1,7143% indigotina 0,3000% titano bioss. 1,0000% gelatina q.b. a 100	colorante colorante opacizzante struttura	E 172 E 132 E 171 Ph. Eur.	Ph. Fr.
V-caps "clear"	ipromellosa q.b. a 100	struttura		Ph. Eur.
V-caps bianco	titano bioss. 1,9184% ipromellosa q.b. a 100	opacizzante struttura	E 171 Ph. Eur.	

N.B.: contengono sempre una percentuale d'acqua, detta umidità residua, compresa fra 13 e 16% nelle capsule gelatinose, fra 2 e 7% nelle capsule di ipromellosa.

Capsule colore	Composizione	Funzione	Riferim. in campo alim.	Conforme farmacopea
Arancio	eritrosina 0,0114% ossido di ferro rosso 0,1000% ossido di ferro giallo 0,5500% indigotina 0,0021% titano bioss. 1,3333% gelatina q.b. a 100	colorante colorante colorante colorante	E 127 E 172 E 172 Ph. Fr.	Ph. Fr.
Rosso scarlatto	eritrosina 1,900% indigotina 0,0086% titano bioss. 0,8000% gelatina q.b. a 100	colorante colorante opacizzante struttura	E 127 E 132 E 171 Ph. Eur.	Ph. Eur.
Blu scuro	eritrosina 0,0257% ossido di ferro giallo 0,1200% indigotina 0,5000% titano bioss. 1,0000% gelatina q.b. a 100	colorante colorante opacizzante struttura	E 127 E 172 E 132 Ph. Fr.	Ph. Fr.
Blu aviazione	indigotina 0,0464% titano bioss. 1,5000% gelatina q.b. a 100	colorante opacizzante struttura	E 132 E 171 Ph. Eur.	Ph. Eur.
Blu chiaro	indigotina 0,2500% titano bioss. 2,0000% gelatina q.b. a 100	colorante opacizzante struttura	E 132 E 171 Ph. Eur.	Ph. Eur.

Capsule rigide (capsule dure o opercoli): Vantaggi e svantaggi rispetto alle compresse

Le capsule sono una forma farmaceutica utilizzata prevalentemente per OS (come detto all'inizio). Sono quindi un'alternativa delle compresse.

Vantaggi rispetto alle compresse:

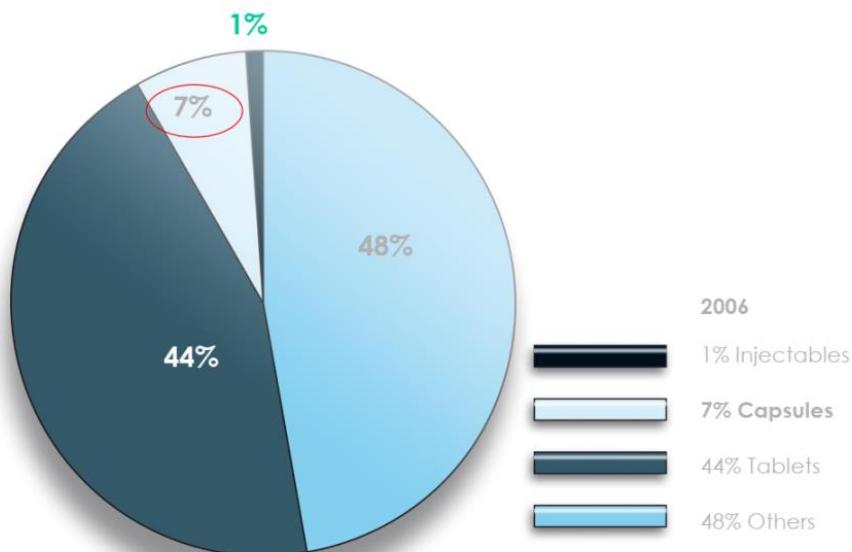
- Mascherano odori e sapori sgradevoli.
- Facilmente disciolte a livello gastrico, liberando i principi attivi in meno di 15 minuti.
- Possono essere riempite con attrezzature poco costose e di facile manovrabilità.
- La scelta degli eccipienti non richiede studi complessi (trovare eccipienti per le compresse è più complicato).
- Ogni preparazione può essere presentata in diversi colori.

Svantaggi rispetto alle compresse:

- Non è possibile suddividerle (le capsule che hanno il segno di frattura si possono suddividere. Non è un segno fatto a caso: Ci sono degli studi per quando riguarda la suddivisione delle compresse che assicurino che la frattura della stessa lungo il segno porti alla effettiva suddivisione alla metà del dosaggio iniziale).

- L'aspetto risulta poco naturale, simile a plastica.
- Maggior costo. In farmacia le capsule si possono fare sempre: Tutte le farmacie possono allestire capsule mediante l'utilizzo di apparecchiature che costano relativamente poco (centinaia di euro). Al contrario le apparecchiature per fare le compresse costano molto di più (possono arrivare a costare anche sui 20000 euro circa). Ecco perché fare compresse costa meno.

Di seguito un grafico a torta (risalente al 2006, seppur la situazione oggi sia rimasta pressoché la stessa) che mostra come le capsule siano solo il 7% delle forme farmaceutiche totali presenti in commercio.



Lezione di Tecnologia Farmaceutica #9 del 31/03/2023

Docente: Nadia Passerini

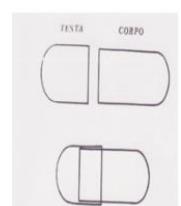
Sbominatore: Chiara De Benedetto

Revisore: Dalila Bassi

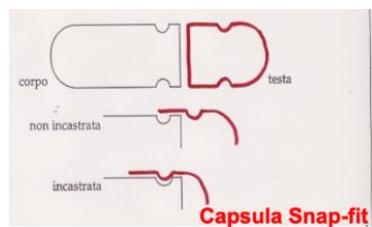
Forma

F.U: "Le capsule rigide hanno involucri costituiti da due sezioni cilindriche preformate, un'estremità delle quali è arrotondata e chiusa, l'altra è aperta." Sono costituite da un corpo e da una testa: il corpo ha un diametro leggermente inferiore rispetto alla testa, cosicché si vanno ad incastrare nel momento della chiusura della capsula. Il corpo è la parte che viene riempita, mentre la testa rimane vuota e serve solamente ai fini della chiusura.

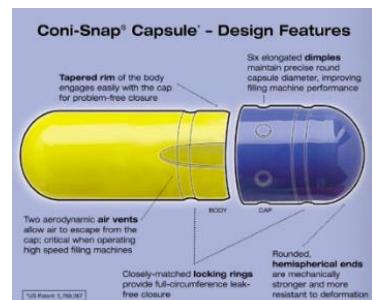
Le capsule possono avere superfici diverse, quelle di una volta avevano superficie liscia ma tendevano ad aprirsi. Quindi a livello industriale era necessario fare una saldatura con un film di gelatina per permettere la chiusura, ma questa non era possibile una soluzione per le preparazioni galeniche.



Adesso non vengono più utilizzate le capsule lisce ma vengono usate le capsule *snap-fit*, le quali presentano dei segni sia sul corpo che sulla testa. In particolare, sul corpo ci sono degli incavi corrispondenti a quelli presenti sulla testa. Nel momento in cui le capsule vuote vengono acquistate, dal farmacista o dall'industria, queste sono chiuse ma non incastrate in modo da permetterne il riempimento. Questo sistema permette che solo dopo il riempimento il corpo e la testa vengano incastrati in maniera tale che la capsula non può più aprirsi se non per deformazione. Le capsule snap-fit presentano il vantaggio rispetto a quelle lisce, che una volta chiuse non possono essere riaperte.

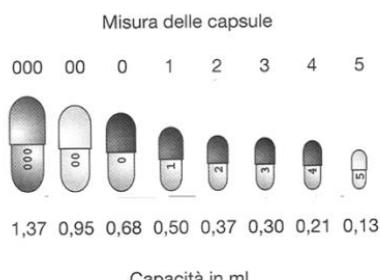


Esiste anche una terza tipologia di capsule che prende il nome di *coni-snap*, che rispetto alle precedenti presentano oltre agli incavi sul corpo e sulla testa, degli altri segni sul corpo, detti "air vents", che servono per farsi che esca l'aria durante la produzione industriale.



Dimensioni

Le capsule rigide vengono prodotte in diverse dimensioni, queste vengono denominate con dei numeri (da 000 a 5) che ne indicano le misure. Le capsule triplo 0 sono le più grandi, le capsule 5 sono le più piccole. Ad ogni misura corrisponde un volume interno del corpo che può essere riempito, ovvero quanti millimetri di sostanza possono contenere. Per uso umano si usano le capsule dal 00 alla 3, mentre quelle per uso animale sono anche quelle molto grandi e quelle molto piccole. Classicamente sono usate le capsule di tipo 0. È importante ricordare che alla misura corrisponde il volume perché le varie polveri hanno una densità variabile quindi a seconda della densità si ha un quantitativo di polveri diverso.



Le capsule vengono comprate già pronte sia dalle farmacie che dalle industrie e il processo di produzione è a carico di industrie specializzate (Capsugel, Lilly, ecc.) secondo questo schema:

1. Preparazione della soluzione acquosa di gelatina (+ altri eccipienti), mantenuta a $T > 40^{\circ}\text{C}$ (stato di sol). Deve essere mantenute a caldo perché la gelatina in acqua calda forma il sol (una soluzione), se viene raffreddata forma un gel.
2. Immersione di punzoni metallici (forma e dimensioni adatte a seconda del tipo di capsula da preparare) nella soluzione di gelatina.
3. Estrazione e rotazione dei punzoni: in questo modo la gelatina raffredda e forma un gel.
4. Essiccamiento in tunnel (fino ad umidità residua del 12-15%).
5. Distacco del film dai punzoni e taglio. I punzoni presentano un sistema interno che emette un getto di aria che permette il distacco della capsula dal punzone.



Per la produzione della capsula snap-fit i punzoni non sono lisci, ma presentano un incavo tale da dare la forma finale.

Riempimento

F.U: "I contenuti delle capsule possono essere di consistenza solida, liquida o pastosa; consistono di uno o più principi attivi con o senza eccipienti come solventi, diluenti, lubrificanti e disaggreganti. I contenuti non devono causare alterazione dell'involucro. Questo, tuttavia, viene attaccato dai fluidi digestivi così che siano liberati i contenuti." Quindi sicuramente non è possibile inserire al loro interno soluzioni acquose o emulsione in cui la fase esterna sia acqua (emulsioni dette olio in acqua) perché andrebbe ad alterare lo strato di gelatina.

Le capsule sono estremamente versatili; possono contenere:

1. Polveri
2. Pellets, ovvero granulati
3. Mini compresse
4. Sistemi lipidici liquidi (soluzioni oleose, emulsioni A/O)
5. Sistemi lipidici semisolidi



Se contengono polveri, il rilascio sarà immediato. Se invece inseriamo un pellets o una mini compressa si può andare a modificare il rilascio aggiungendo un film. Il vantaggio di inserire un sistema liquido è quello che il principio è già solubilizzato, si ha quindi un aumento della biodisponibilità.

Requisiti di una miscela di polveri per il riempimento degli opercoli sono:

- Buona scorrevolezza, perché assicura uniformità di massa
- Buona miscelazione, assicura l'omogeneità della miscela e quindi l'uniformità di contenuto. I fattori per una buona miscelazione sono quelli già visti nelle polveri: dimensioni e forma delle particelle da miscelare, densità, rapporto in peso dei componenti. Non ci devono essere incompatibilità chimico-fisiche tra i componenti della miscela.

Nel caso di riempimento con polveri in farmacia, la sostanza attiva è normalmente miscela con:

- Diluente: sempre presente, serve per aumentare la massa dell'attivo e permettere di raggiungere il volume della capsula. Se a livello industriale il corpo della capsula può non essere riempito completamente perché si usano dei dispositivi volumetrici, in farmacia questo non è possibile ma deve essere riempito tutto il volume. I diluenti che si usano nelle capsule sono gli stessi che si impiegano nelle compresse. Scelta del diluente di dimensioni adatte.
- Agente di scorrimento, detto anche glidante, per aumentare la scorrevolezza della miscela ed assicurare uniformità di peso. Solitamente è usato talco al 1%.
- Sostanze adsorbenti: nel caso di polveri igroscopiche, si aggiunge un adsorbente (silice colloidale anidra, talco, caolino) in concentrazioni variabili da 1 a 10%
- Agenti bagnanti: per aumentare la bagnabilità nel caso di polveri idrofobe. In questo modo viene aumentata la biodisponibilità e solitamente sono tensioattivi.

Diluenti

Sono eccipienti con funzione di costituzione. Sono sostanze inerti usate per aumentare la massa della polvere e rendere possibile la preparazione e/o la somministrazione della forma farmaceutica (polvere, granulo, capsula o compressa). Hanno anche buone proprietà leganti e di scorrimento (diluenti per compressione diretta). Si dividono in:

- Insolubili in acqua: amido .cellulosa microcristallina, calcio fosfato bibasico, calcio carbonato e magnesio carbonato
- Solubili in acqua: lattosio, saccarosio, mannitolo, altri zuccheri

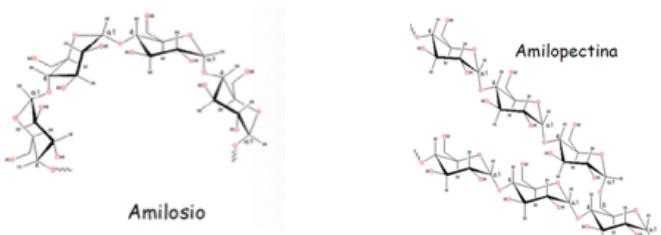
Diluenti insolubili in acqua

Amido (Starch)

È un eccipiente largamente usato perché può avere tante e diverse funzioni. È un polimero di origine vegetale, estratto da mais, riso, frumento e patata (si differenziano tra loro per composizione chimica e forma del granulo).

È formato da due componenti:

- Amilosio: polimero lineare formato da unità di α -D-glucopiranosilico unite tra loro mediante legami 1 – 4 glicosidico; il numero di unità è circa 300. È *relativamente solubile in acqua*.
- Amlopectina: Polimero ramificato formato dalle stesse unità presenti nell'amilosio legate tra loro sempre da legame 1-4; le varie catene lineari sono unite tramite legami 1-6 per formare un polimero ramificato. È *insolubile in acqua*.



A seconda dell'origine, amido ha % diverse di amilosio ed amilopectina; normalmente l'amilosio è presente in minore quantità (dal 20 al 30%).

Le caratteristiche dell'amido sono:

- È insolubile in acqua fredda, ma aumentando la temperatura dell'acqua si ha solubilizzazione (perché si rompono i legami ad idrogeno presenti). Continuando ad aumentare la temperatura si ha rigonfiamento e quindi gelificazione. La temperatura di gelificazione dipende dal tipo di amido, ma di solito è tra 60 e 75 °C (applicazione di ciò in laboratorio nella preparazione di un gel: amido glicerolato)
- Si presenta come granuli (di forma e dimensioni diverse a seconda dell'origine, quindi metodo per riconoscere i vari tipi) a causa delle forze attrattive tra le molecole del polimero.

I suoi impieghi:

- È uno degli eccipienti più usati in campo farmaceutico perché poco costoso e chimicamente inerte (no interazioni note) ed è usato, oltre che come diluente, anche come disaggregante (compresse) e legante (formazione di granuli).
- La funzione dipende sia dalla % presente che dal modo in cui è inserito nella formulazione.
- Come disaggregante varia dal 3 al 15%, mentre come legante dal 5 al 25%; come diluente, la quantità è quella necessaria a raggiungere il peso voluto.

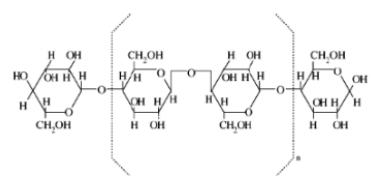
Si possono avere amidi modificati nelle proprietà fisiche (amido pregelatinizzato) o modificati chimicamente.

- L'amido modificato fisicamente è l'*amido pregelatinizzato*. È ottenuto trattando chimicamente o meccanicamente l'amido in presenza di acqua, in modo da idratarlo per rompere totalmente o parzialmente la struttura dei granuli. L'amido così ottenuto viene essiccato. Dato che chimicamente non ha subito modifiche, ha gli stessi impieghi dell'amido normale. Tuttavia, presenta migliori caratteristiche di comprimibilità e scorrevolezza rispetto all'amido non modificato, quindi è preferito come diluente per capsule e per compresse prodotte mediante compressione diretta. Alcuni nomi commerciali: Starch 1500 e Sepistab ST200 (parzialmente pregelatinizzato), Starch 1511 (totalmente pregelatinizzato).
- Tra gli *amidi modificati chimicamente* (a parte ciclodestrine e maltodestrine) il più importante è amido glicolato di sodio o sodio carbossimetil amido, molto usato come superdisgregante (vedere più avanti).

Cellulosa

La cellulosa microcristallina è un derivato della cellulosa, che è il polimero più diffuso in natura, perché si trova in tutte le piante. La cellulosa è ovviamente insolubile in acqua. La cellulosa come tale non è usata in campo farmaceutico, a differenza di tutti i suoi derivati, che sono molto diffusi. Questi possono essere di tipo fisico (come la cellulosa microcristallina) o derivati di tipo chimico.

La *cellulosa microcristallina* è ottenuta per idrolisi acida da cellulosa; l'acido penetra solo nelle parti amorfe della struttura, solubilizzandole. La parte cristallina resta intatta, quindi si ottengono particelle sferiche (per spray-drying) di cellulosa cristallina. Non avendo subito modificazioni chimiche, è naturalmente insolubile in acqua. Ottimo diluente, molto usato, oltre che nelle capsule, anche per le compresse ottenute per compressione diretta, in quanto possiede:



Polisaccaridi fibrosi costituiti da unità di glucosio legate con legami 1-4

- Ottima comprimibilità (deformazione plastica → legami idrogeno tra le particelle) - Elevato potere diluente
- Proprietà lubrificanti (se costituisce almeno 80% non necessita di lubrificante).

Nella granulazione a umido è molto usato, oltre che come diluente, anche come disaggregante e legante. Alcuni nomi commerciali: Avicel PH 101, 102, 103 e 104 (differiscono per le dimensioni, il primo esempio di eccipiente in cui si sceglie quello di dimensioni più opportune per miscelare con il resto) e Emcocel.

Calcio fosfato dibasico

In USP e Eur Pharm è riportata la monografia della forma idrata, ma solitamente si usa quella anidra.

E' una sostanza molto usata come diluente in capsule, compresse e granulati. Ha proprietà abrasive e richiede sempre l'aggiunta di 1% lubrificante (stearato dimagnesio). E' anche usato come fonte di calcio in integratori, in questo caso non è un diluente ma più un principio attivo (anche se nel caso di integratori non si parla di veri e propri principi attivi). Nomi commerciali: Emcompress (Mendell), Di-Tab (Rhone-Poulenc)

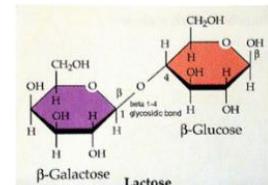
Calcio carbonato e magnesio carbonato

Usati principalmente come diluenti per capsule, granulati e compresse, sono anche usati come antiacidi. In commercio esistono in forma pesante e leggere. Il carbonato di magnesio è molto usato in forma idrata.

Diluenti solubili in acqua

Lattosio

È un disaccaride di origine animale (è lo zucchero presente nel latte dei mammiferi), costituito da una molecola di beta D-(+)-galattosio e da una di D-(+)-glucosio uniti da un legame beta(1→4) glicosidico. È un riducente. In commercio esistono molti tipi di lattosio che variano sia per la struttura chimica (α -lattosio anidro, α -lattosio monoidrato, β -lattosio anidro, lattosio amorfico) che per le dimensioni della polvere che per la sua forma (lattosio ottenuto per *spray drying*, indicato con SD). Quest'ultimo è quello utilizzato come eluente nelle capsule per via della sua forma sferica che si traduce in un'ottima scorrevolezza. La scelta dipende dalla formulazione e dalle caratteristiche richieste dal metodo di produzione (dimensioni idonee nella miscela di polveri e nella granulazione, ottima scorrevolezza nelle capsule, ottima scorrevolezza e ottima comprimibilità nelle comprese per compressione diretta, lattosio DC).



È il principale diluente nelle forme farmaceutiche solide (polveri, granulati, compresse e capsule per uso orale e polveri inalatorie). Le capsule rigide oltre ad essere usate per la somministrazione orale, vengono usate come involucro per i sistemi inalatori, per questo parliamo di polveri inalatorie.

Ma il lattosio non viene sempre usato come diluente per due ragioni:

- Incompatibilità con composti contenenti un gruppo amminico primario e con sostanze ossidanti.
- Alcuni individui presentano intolleranza al lattosio

Riempimento con polveri in farmacia

Le capsule rigide rappresentano un'elevata percentuale delle preparazioni galeniche allestite in farmacia. Normalmente sono riempite con polveri che devono occupare tutto il volume disponibile all'interno. Si prende come esempio una capsula di tipo 0, la quale ha una capacità di 0.68mL. La ricetta richiede la preparazione di 100 capsule che contengano 25 mL ognuna del principio attivo X. Si procede aggiungendo all'attivo un quantitativo di diluente in modo da coprire l'intero volume. I vari step sono:

1. Calcolare il volume totale delle capsule, che nell'esempio sono 0,68 mL che moltiplicato per 100 (numero di capsule) = 68mL
2. Mettere una piccola quantità di eccipiente nel cilindro. In questo modo quando verrà versato il contenuto una parte di polvere rimarrà adesa al fondo ed è necessario che sia eccipiente e non attivo.
3. Pesare la quantità totale di farmaco e inserirlo nel cilindro.
4. Aggiungere eccipiente fino al volume totale
5. Miscelare accuratamente
6. Riempire le capsule con la operatrice manuale

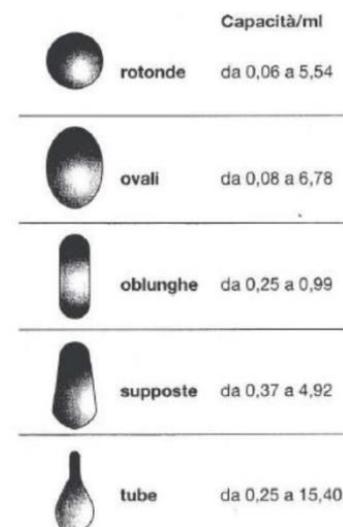
Riempimento con polveri in industria

Avviene con opercolatrici automatiche: riempimento è sempre volumetrico (siringhe dosatrici volumetriche) ma può essere anche parziale (lo vedremo in Fabbricazione industriale dei medicinali).

CAPSULE MOLLI

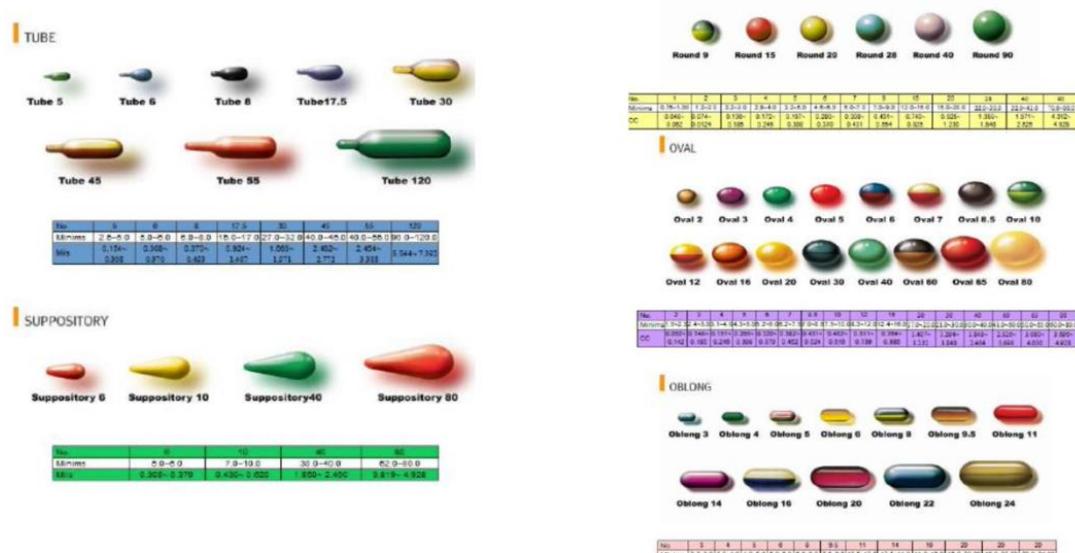
F.U: "Le capsule molli hanno involucri più spessi di quelli delle capsule dure. Gli involucri sono costituiti da un'unica parte ed hanno forme diverse". A differenza delle capsule rigide, non è possibile comprare le molli vuote perché la loro produzione e il loro riempimento sono processi contemporanei, per questo solo le industrie farmaceutiche sono in grado di produrre questo tipo di capsule. Le capsule molli oltre ad essere somministrate per via orale, possono essere somministrate anche per via rettale (alternativa alle supposte) e per via vaginale (alternativa agli ovuli). Mentre nelle rigide possono essere inserite varie forme, nelle molli possono essere inseriti solo liquidi. Hanno la stessa composizione qualitativa delle capsule di gelatina rigida, ma maggiore quantità di plastificante (glicerina o sorbitolo): rapporto in peso plastificante/gelatina è 0.6/1. Il plastificante trattiene una maggiore quantità di acqua.

Le capsule molli possono avere varie forme che rispondono alle vie di somministrazione:



Le capsule di forma sferica sono dette perle e sono le uniche tipologie di capsule che si possono ottenere con uno dei due metodi per la produzione di capsule molli.

Le capsule molli possono avere diverse dimensioni:



Le capsule molli contengono dei liquidi, che possono essere:

- Farmaci liquidi, i quali sono somministrati all'interno di capsule per via del cattivo sapore
- Farmaci solidi discolti o dispersi in un veicolo liquido oleo (oli vegetali o minerali) o miscibile con acqua, solitamente PEG (polietilenglicole) a basso P.M che a t.ambiente sono liquidi oppure alcol isopropilico.

Vantaggi delle capsule molli:

- Maggiore accuratezza di dosaggio
- Spesso migliore biodisponibilità del principio attivo se somministrato per via orale
- Adatte anche per somministrazione rettale, vaginale e topica

Svantaggi:

- Alti costi di produzione
- Produzione di migrazione del farmaco all'involucro

Nella lezione precedente:

Si è parlato di forma farmaceutica capsule, dalle capsule rigide alle capsule molli.

Le capsule molli possono essere somministrate per via orale, ma anche per altre vie come: via rettale, vaginale ecc. possono essere utilizzate anche per preparati per via topica;

Possono avere diverse forme;

il contenuto di una capsula molli è un liquido oleoso o un veicolo idrofilo (ma non acqua) a basso PM; la preparazione delle capsule molli rispetto le capsule rigide, in particolare la preparazione dell'involturo e il riempimento avviene contemporaneamente, non è possibile acquistare l'involturo delle capsule molli per poi riempirle in un secondo momento.

PRODUZIONE E RIEMPIMENTO

1. Metodo SCHERER (brevetto del 1933)

Fasi

- Preparazione soluzione calda di gelatina (+ glicerina, coloranti, conservanti,...), contenuta in due serbatoi.
- Stratificazione sui due tamburi rotanti freddi: nastri di gelatina
- Formazione e contemporaneo riempimento con liquido: cilindri rotanti con incavi.
- Sigillatura e taglio per opera degli stessi cilindri rotanti
- Recupero materiale in eccesso (sfrido).
- Essiccamiento delle capsule (aria tiepida o infrarossi)

È un metodo che permette di produrre capsule di qualunque forma.

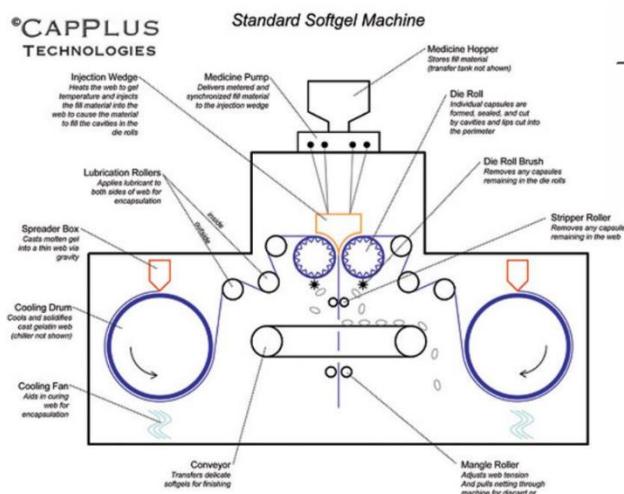
L'apparecchiatura schematizzata in figura è perfettamente simmetrica, la parte destra è simmetrica alla sinistra.

Nella parte superiore viene inserito il contenuto della capsula, ovvero il principio attivo solubilizzato in un olio, o un principio attivo che è esso stesso oleoso.

La parte superiore termina con una siringa (in giallo nella foto).

L'apparecchiatura è costituita da diversi **cilindri** di diversa forma che servono per produrre metà della capsula, metà da una parte e metà nell'altra. Infatti nelle capsule molli è sempre presente il segno che indica l'unione delle due parti.

In particolare viene inserito nel primo tamburo rotante, quello che formerà l'involturo della capsula, esse sono formate da gelatina, soluzione acquosa di gelatina calda (mantenuta a T superiore a 40°C altrimenti gelifica) e la soluzione che contiene tutto ciò che formerà l'involturo, come colorante (se capsule colorate), plastificante (si ha una % di plastificante sorbitolo, glicerina maggiore rispetto capsule rigide).



La soluzione appena descritta, che formerà l'involucro delle capsule molli viene inserita nel **tamburo rotante** (nel grafico è il cilindro più grande, a destra e a sinistra per formare le due parti della capsula molli).

Il tamburo rotante, cilindro di acciaio, è **freddo**, quindi nel momento in cui la gelatina cade nel cilindro freddo che ruota si forma un film di gelatina, quindi la gelatina gelidifica.

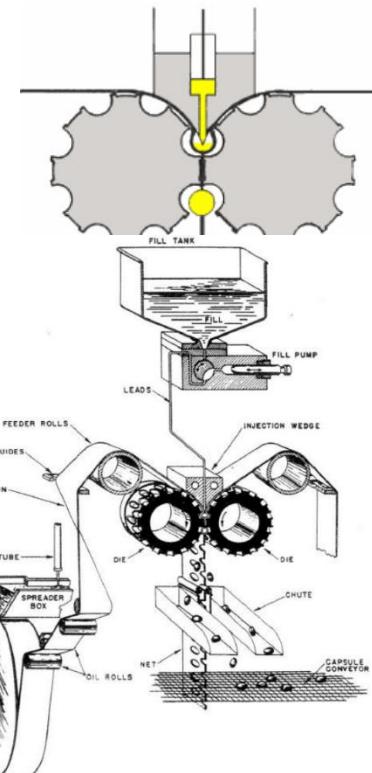
Il film di gelatina viene portato poi attraverso **altri rulli più piccoli** nella parte centrale della macchina in cui vi sono **altri cilindri rotanti**, ma che a differenza dei primi presentano degli **incavi** sulla superficie, l'incavo ha la forma e la dimensione di metà capsula.

In questo caso l'incavo ha la forma di mezza sfera, che originerà capsule sferiche. Ma è possibile avere anche altre forme.

I due rulli centrali ruotano e quando si avvicinano, nella parte sottostante, si **saldano** le due parti, e contemporaneamente dalla parte superiore viene **inserito il liquido** che costituisce il liquido interno della capsula, quindi si ha **la formazione e il riempimento della capsula molli**.

Le capsule molli vengono poi fatte cadere su un sistema che le porta ad **essiccare**.

La parte in eccesso di gelatina, sfrido (?), non viene gettato, ma viene recuperato e poi riutilizzato.



2. Metodo "A GOCCIA"

È un metodo che permette di avere solo capsule sferiche, chiamate perle.

Metodo meno utilizzato

L'apparecchiatura è costituita da due parti, che contengono rispettivamente,

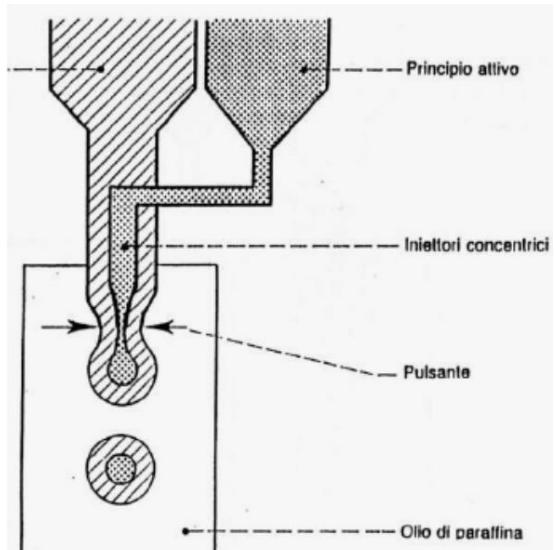
1. la soluzione di gelatina con le parti che formeranno l'involucro della capsula molli
2. soluzione oleosa con principio attivo

Al termine i due contenitori finiscono con due **iniettori concentrici**, come due imbuchi uno dentro l'altro, uno esterno più grande e l'altro interno più piccolo. Si ha la soluzione interna e la soluzione esterna.

Alla fine dell'iniettore si ha un **sistema pulsante** che serve per atomizzare il liquido, ovvero a trasformare il film di liquido in goccioline. Si formano le gocce perfettamente sferiche, con la parte esterna di gelatina e la parte interna con il principio attivo.

Le gocce cadono in una soluzione fredda 5-6°C di un liquido che non solubilizza minimamente la gelatina, cadono in un **olio di paraffina o vasellina**. Il raffreddamento causa solidificazione della gelatina e si formano le perle che vengono poi portati ai sistemi per **l'essiccamiento**.

Si formano solo sferiche perché un liquido a contatto con l'aria acquisisce forma sferica, ideale.



ESEMPI capsule molli



1. capsule molli per uso orale e vaginale

F: progesterone micronizzato

Eccipiente: olio di arachidi.

Il progesterone è un farmaco molto lipofilo, con rilascio prolungato.

Via orale e vaginale

Farmaco: progesterone micronizzato

Eccipiente principale: olio arachidi



Via orale

Farmaco: ibuprofene

Eccipiente principale: PEG 600

2. via orale

F : ibuprofene

Eccipiente: PEG 600 (polietilenglicole a basso PM, idrofilo).

Farmaco lipofilo ed eccipiente idrofilo, con assorbimento rapido.

Farmaco essendo per via solo orale è classificato PCS, sistema di classificazione biofarmaceutica è un sistema di classificazione di medicinali somministrati solo per via orale. Ibuprofene è un principio attivo, farmaco, che appartiene alla classe 2 del sistema PCS, che contiene medicinali poco solubili ma molto permeabili.

- ➔ L'assorbimento nelle capsule molli in genere è sempre molto rapido poiché si ha il principio attivo disperso in un liquido, salta la fase della disaggregazione della forma farmaceutica (liberazione del principio attivo), e si ha solo la dissoluzione del principio attivo.

3) CAPSULE a RILASCIO MODIFICATO

Da FU “Le capsule a rilascio modificato sono capsule rigide o molli in cui i contenuti o l'involucro o entrambi contengono eccipienti speciali (*formulazione*) oppure sono preparate con procedimento particolare che modifichi **la velocità, il sito o il tempo** al quale vengono rilasciati il o i principi attivi.

Le capsule a rilascio modificato includono le capsule a rilascio PROLUNGATO e le capsule a rilascio RITARDATO”.

1. Ritardato: forme farmaceutiche, capsule, nelle quali il principio attivo viene rilasciato dopo un certo periodo (non subito)
2. Prolungato: forme farmaceutiche che rilasciano in modo prolungato, cedono lentamente il principio attivo, e si ha un numero inferiore di somministrazione

Medicinale per la prevenzione dell'ictus Contiene 2 p.a incompatibili:

1) Acido acetilsalicilico, in mini-compresse

2) Dipiridamolo in pellet a rilascio modificato



All'interno delle capsule rigide vi sono due principi attivi, in cui è stato dimostrato avere un'azione sinergica, quindi se somministrati insieme migliorano l'efficacia terapeutica.

Ma i due principi attivi sono incompatibili dal punto di vista chimico-fisico, e non è possibile fare una miscela di polveri con entrambi i principi attivi;

Quindi sono state fatte due forme farmaceutiche diverse inserite all'interno della capsula, un principio attivo (non ci interessa quali) è stato prodotto in forma di minicompressa, mentre l'altro è stato inserito in pellet (aggregati di polvere) a rilascio modificato.

È stato attenuto con una sola forma farmaceutica, la somministrazione contemporanea di due principi attivi incompatibili chimicamente, inoltre ciascuno ha una modalità di rilascio differente.

4) CAPSULE GASTRORESISTENTI

Da FU “Le capsule gastroresistenti sono capsule a rilascio RITARDATO preparate in modo da resistere al fluido gastrico ed a rilasciare il o i loro principi attivi nel fluido intestinale. Sono usualmente preparate riempiendo le capsule con granulati o con particelle provviste di un rivestimento gastro-resistente o, in certi casi, ricoprendo le capsule rigide o molli con un rivestimento gastroresistente (capsule enteriche)”.

Solitamente non è la capsula esterna ad essere gastro resistente, ma solo usualmente; in genere è il contenuto ad essere gastroresistente.

Il rivestimento può essere una filmatura, un polimero con caratteristiche diverse di rilascio, in questo caso gastroresistente.

Le capsule di gelatina non vengono rivestite! Quindi le capsule molli, se gastroresistenti, sono esse stesse gastroresistenti e non è l'involucro.



Le capsule contengono pellets di OMEPRAZOLO rivestiti con polimero gastroresistente.

- In genere sono polimeri contenenti nella struttura gruppi COOH che a pH acido non si solubilizzano.

5) CIALDINI (CAPSULE AMILACEE o CACHETS)

Sono una forma farmaceutica tradizionale, ormai quasi inutilizzata (e solo per allestimenti di medicinali in farmacia), ma ancora presente in FU XII Ed, che riporta la seguente definizione:

«I cialdini sono preparazioni solide costituite da un **involucro duro contenente una dose unica** di uno o più principi attivi. L'involucro del cialdino è fatto di **pane azzimo** usualmente di farina di frumento e consiste di due sezioni cilindriche appiattite preformate. Prima della somministrazione, i cialdini sono immersi in acqua per pochi secondi, posti sulla lingua e ingeriti con un sorso d'acqua».

Come le capsule si comperano vuoti (composti di due parti, corpo e coperchio entrambi piatti, disponibili in vari formati con diametro variabile) e si possono riempire in farmacia.



GRANULAZIONE e GRANULATI

La granulazione è l'operazione farmaceutica che porta alla produzione di granuli (o granulati); è la **trasformazione di una miscela omogenea di polveri in aggregati solidi omogenei di maggiori dimensioni**, nei quali è possibile ancora identificare le particelle originali.

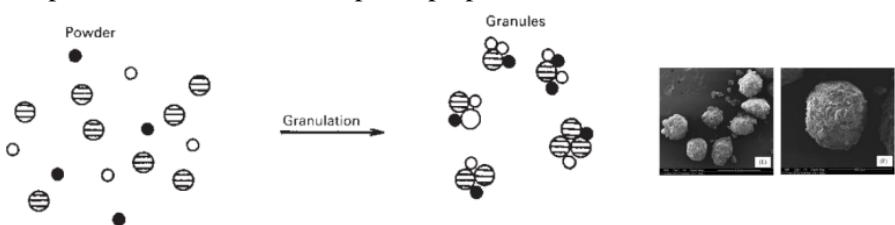
-la granulazione è un'operazione tecnologica come la miscelazione o la macinazione

- Le dimensioni dei granulati (prodotto finale dell'operazione) variano da 0,1 a 3 mm. La dimensione finale dipende dal motivo per cui si sta effettuando la granulazione.

I granulati possono:

- essere utilizzati come forma farmaceutica vera e propria (ripartiti in bustine),

- più spesso sono un intermedio per la preparazione di altre forme farmaceutiche solide (capsule, compresse).



→ Una miscela di polvere omogenea in aggregati, negli aggregati è possibile identificare ancora le particelle originali.

SCOPI della GRANULAZIONE

I motivi principali per i quali si ricorre alla granulazione sono:

- evitare fenomeni di segregazione della miscela di polveri

- migliorare le caratteristiche di scorrimento delle polveri

- migliorare le caratteristiche di compattazione/compressione di una polvere

- aumentare la densità apparente (vantaggio nello stoccaggio)

- ridurre la dispersione di polveri fini nell'ambiente

- ridurre la percezione di saperi sgradevoli per la minore superficie del principio attivo esposta al bulk di dissoluzione.

Se la granulazione viene fatta per ottenere qualcosa di diverso da un intermedio, vi sono diversi motivi per cui viene effettuata.

1. Il vantaggio di utilizzare un granulato nel riempimento delle capsule rigide, è che il granulato ‘congela’ la situazione, perché si uniscono le polveri e si tengono congelate, e quindi se si parte da una polvere costituita da una miscela di polveri con caratteristiche e dimensioni diverse, può succedere che nel momento in cui si prepara la miscela e si forma poi la compressa, si possa avere una **segregazione** delle polveri, le polveri sono un sistema inerte però quando subiscono movimentazioni possono andare incontro a segregazione, o **demiscelazione**.

- Produrre un granulato evita proprio la demiscelazione, perché nei granulati si formano dei legami tra le particelle che impediscono la separazione, segregazione delle polveri.

2. Oppure/e può essere per aumentare la scorrevolezza delle polveri, polveri molto fini hanno pessime caratteristiche di **scorrimento**; aumentare il diametro del prodotto (granulare) può essere un modo per migliorare la scorrevolezza delle polveri

3. Trasformare una miscela di polveri che come tale non è **comprimibile**, nel senso che, se la miscela viene inserita in una comprimitrice (*più avanti la vedremo*) per formare una compressa, la compressa non si forma perché la miscela di polveri non ha le giuste caratteristiche;

- andare a granulare permette di migliorare le caratteristiche di **compattazione e compressione** di una polvere e quindi di ottenere con quegli eccipienti e principio attivo una compressa finale.

4. Gli **spazi vuoti** tra le varie particelle durante una granulazione **diminuiscono**, e quindi aumentano le densità apparenti (**vantaggio nello stoccaggio**, può sembrare banale ma quando si lavora con grandi quantità di prodotto, poterli stoccare con apparecchiatura più piccola che occupa meno volume è vantaggioso)
5. Se il granulato è una forma farmaceutica finita somministrata per via orale, inserendo eccipienti e principio attivo, se si ha un **odore/gusto** sgradevole, attraverso la granulazione si ha un'area superficiale esposta alle papille gustative inferiore, e di conseguenza diminuisce l'odore/gusto sgradevole.

METODI DI GRANULAZIONE

Per consentire l'aggregazione delle particelle e la formazione del granulo, si devono instaurare dei **legami** (o ponti) abbastanza forti tra le particelle di polvere; in altre parole, l'aggregazione deve trasformare le particelle di polveri in masse coerenti, in grado di resistere agli urti e agli scuotimenti a cui viene sottoposto il granulato.

I tipi di legami sono diversi secondo il metodo di granulazione.

I metodi di granulazione sono 3:

- A secco
- A umido
- Per fusione

→ In tutti i casi, il processo di granulazione vero e proprio è preceduta dalla fase di miscelazione di tutti i componenti (attivo + eccipienti) che costituiscono il granulato. La miscelazione è effettuata con i vari miscelatori già visti.

-Trasformazione di una miscela omogenea, la prima fase dei processi di granulazione è quindi la miscelazione di tutti i componenti.

ECCIPIENTI presenti nei granulati

- 1) Diluenti (gli stessi già visti nelle capsule)
- 2) Leganti
- 3) Disaggreganti
- 4) Agenti antifrizione (glidanti e/o lubrificanti)
- 5) Edulcoranti
- 6) Aromatizzanti
- 7) Coloranti

LEGANTI

I leganti sono sostanze che, come tali, sono pure, possono essere inseriti nelle progettazioni in forme diverse, tutti i leganti devono avere proprietà adesive e coesive, le formazioni di questi legami possono essere diversi.

Domanda: qual è la differenza tra adesione e coesione?

Risposta: la coesione è un processo tra sostanze della stessa tipologia, si parla di adesione quando si ha un processo di adesione tra sostanze di tipologie diverse. Due particelle dello stesso principio attivo si dice che sono coese, se le particelle di questo stesso principio attivo si attacca alle pareti metalliche della matrice si dice che il principio attivo aderisce alle pareti.

In generale i leganti devono favorire l'adesione per cui si possono dire che sono adesivi. Si è detto che ci sono tre tipi di granulazione:

- A secco
- Umido
- Per fusione

I leganti che si usano nella granulazione a secco sono le stesse sostanze che si usano per formare dei legami durante la compressione. Nella granulazione per fusione si usano delle sostanze che a temperatura ambiente sono solidi e che hanno un punto di fusione tra i 45/50 e i 70/80 °C ovvero sono sostanze che hanno un basso punto di fusione. In particolare, ora si vedranno i leganti che si usano nella granulazione di tipo umido, che sono **idrocolloidi**. Gli idrocolloidi hanno funzioni diverse in funzione della fase farmaceutica, molte sono utilizzati per stabilizzare i sistemi dispersi (emulsioni e sospensioni).

Domanda: Che cos'è un idrocolloide?

Risposta: In generale un idrocolloide è una macromolecola (polimeri ad alto peso molecolare) a struttura lineare o ramificata con gruppi idrofili (ossidrili, carbossili).

Gli idrocolloidi si possono differenziare in base all'origine ad esempio si possono avere:

- idrocolloidi naturali (origine animale o di origine vegetale)
- idrocolloidi Semisintetici
- idrocolloidi Sintetici

Classificazione degli IDROCOLLOIDI

In base all'origine, si hanno:

a) NATURALI	ANIMALE	gelatina gomma xantana (per FERMENTAZIONE)
	VEGETALE	gomma arabica (acacia) gomma adragante gomma guar agar acido alginico amido
b) SEMISINTETICI		Derivati dell'amido Derivati della cellulosa
c) SINTETICI		Polivinilpirrolidone (PVP)

IDROCOLLOIDI NATURALI

GELATINA

La **gelatina** è un legante di origine naturale che si usa come legante, si usava a livello industriale ora si usa a livello di piccola scala (farmacia) o nei paesi in via di sviluppo.

Domanda: perché la gelatina si usava? E si usa ancora nei paesi poveri?

Risposta: costa poco, a livello industriale non viene più utilizzata perché per formare la soluzione collante di una gelatina e per essere mantenuta in soluzione serve avere una temperatura di 35-40 gradi, il fatto che non possa essere utilizzata e conservata a temperatura ambiente è un problema, dato si dovrà avere tutti i macchinari e gli impianti che dovranno essere termostati, nei paesi in via di sviluppo invece la manodopera costa poco e compensano il prezzo

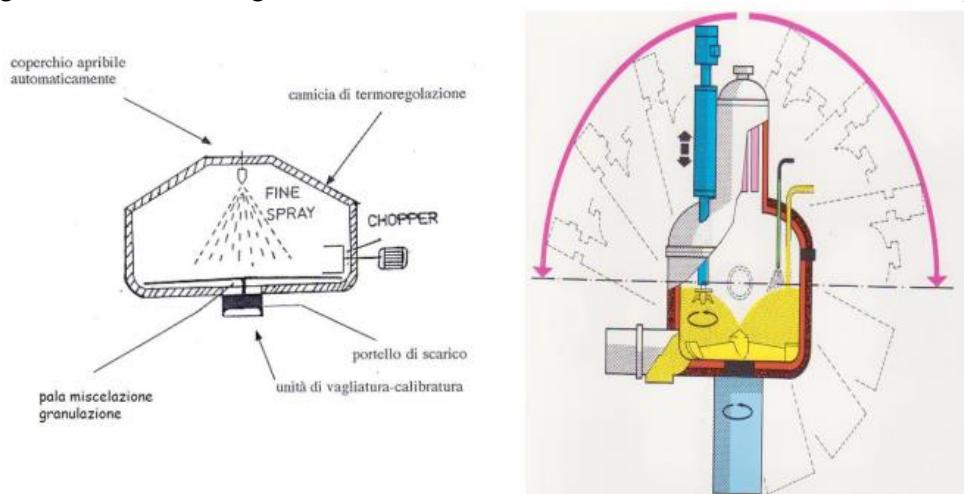
GOMMA XANTANA

Altro colloide di origine animale è la gomma Xantana. È un polimero lineare, molto usata nei sistemi dispersi per aumentare la stabilità.

Domanda: perché si usano gli idrocolloidi nei sistemi dispersi per aumentare la stabilità?

Risposta: gli idrocolloidi anche a basse concentrazioni in acqua formano delle soluzioni con una viscosità elevata. Avere un veicolo acquoso con una viscosità elevata stabilizza l'emulsione e la sospensione perché evita la separazione di fase.

Gli idrocolloidi possono essere a peso molecolare basso o a peso molecolare alto. A peso molecolare basso si usano come legante, dato che dà origine a una soluzione adesiva ma che non ha una viscosità troppo elevata.



In questa immagine viene descritto il funzionamento di un macchinario per la granulazione, definito come granulatore ad alta velocità. Si descriverà meglio il funzionamento in seguito. La soluzione legante viene atomizzata da un mugello e quindi avere a livello industriale una soluzione legante a basso peso molecolare è vantaggioso perché altrimenti non si riesce ad atomizzare. In generale idrocolloidi a basso peso molecolare sono adatti come leganti in granulazione a umido, lo stesso idrocolloide ma con un alto peso molecolare fornisce una soluzione altamente viscosa e quindi è utile per stabilizzare un sistema disperso, una emulsione o una sospensione. La gomma Xantana è poco usata come legante, invece molto usata come sostanza che aumenta la viscosità.

GOMMA ARABICA

La gomma arabica viene usata come legante (nelle slide viene messo la concentrazione che si deve utilizzare per formare l'idrocolloide, sono a scopo informativo, non sono da sapere). È uno stabilizzante, è in grado di formare coacervanti con la gelatina in funzione della concentrazione (è uno dei metodi per produrre delle microsfere che sono dei sistemi a rilascio modificato). La gomma arabica è in grado di produrre coaberciazione e quindi produrre coabercanti.

GOMMA ADREGANTE

La gomma adragante è un essudato di origine vegetale che si ricava dall'albero della gomma, andando a incidere il busto di questo albero si ricava la cosiddetta gomma. La gomma Adregante possiede diversi utilizzi, ad esempio una volta veniva utilizzato per fare i pneumatici stradali, proprio per questo e per molti anni il Brasile ha avuto un periodo molto ricco perché era l'unico in grado di coltivare questa pianta. Il colloide è formato da due frazioni:

- tragacantina → parte solubile in acqua
- bassorina → insolubile in acqua

La gomma adregante è uno dei più usati emulsionanti di origine vegetale. Nella produzioni in piccola scala di emulsioni e di sospensioni, la gomma adregante è l'idrocolloide di riferimento.

GOMMA GUAR

La gomma Guar viene usata come legante e stabilizzante, ha una caratteristica particolare: è una sostanza che viene attaccata dai microrganismi presenti solo nel colon, sono in grado di metabolizzare il **galattomannano** (componente principale della gomma di Guar) per cui viene usata da forma farmaceutiche che devono rilasciare il principio attivo solamente a livello del colon.

AGAR

Un altro eccipiente è l'Agar impiegato per la preparazione delle colture cellulari, da un punto di vista tecnologico viene usato come gelificante poiché forma un gel ad una concentrazione molto bassa, è un idrocolloide insolubile in acqua fredda e deve essere solubilizzato ad alte temperature.

ACIDO ALGINICO E AGINATI

L'acido alginico è un acido per cui, rispetto a tutti i colloidii descritti in precedenza, ha una solubilità pH dipendente, in questo caso, dato che è un acido si solubilizzerà a pH basico. In una soluzione alcalina rigonfia, se si aggiungono soluzioni che contengono dei cationi si forma un gel. L'acido alginico è un agente stabilizzante per sospensioni ed emulsioni, un agente viscosizzante e addensante in formulazioni per uso topico (paste, geli, ecc) e per uso alimentare, è un disgregante per compresse e utilizzato per le preparazioni di sistemi (microparticelle e matrici) a rilascio controllato. Ha inoltre proprietà muco adesive (si può usare per varie forme farmaceutiche mucoadesive somministrate per varie vie). Si era parlato di proprietà muco adesive nella somministrazione boccale, spesso la somministrazione boccale utilizza dei sistemi che rimangono attacco alla mucosa interna della bocca con lo scopo di assicurare un rilascio prolungato, una delle sostanze utilizzate per questa proprietà è proprio l'Acido Alginico.

ALGINATI

Sono rispettivamente l'alginato di sodio e di calcio, la salificazione dell'acido alginico con ioni monovalenti provoca la formazione di sali solubili in acqua (alginato di Na). L'aggiunta di cationi bivalenti (es Ca^{2+}) provoca la reticolazione dell'acido alginico e quindi la formazione di sali (alginato di calcio) che in soluzione acquosa sono in grado di gelificare.

AMIDO

L'amido se si vuole usare come legante lo si deve usare come forma di salda d'amido, una volta quando si stirava i centrini si usava la salda d'amido caldo e liquida, una volta raffreddata la soluzione questa si gelifica per cui veniva sfruttata questa proprietà per stirare i centrini. Dal punto di vista delle proprietà del legante questa deve essere mantenuta a caldo e preparata. È un legante ampiamente utilizzato a grande scala. Se si vuole usare l'amido come disgregante in una soluzione di granulato si deve mettere si dentro al granulo sia in parte fuori al granulo si dice che deve essere un eccipiente sia intragranello che extragranello. Gli extragranello sono eccipienti che vengono aggiunti dopo che si è formato il granulo prima di andarlo a comprimerlo e per poter svolgere la loro funzione possono essere dentro al granulo insieme al resto perché disaggrega il granulo e una parte deve essere fuori perché disaggrega la compressa.

IDROCOLLOIDI SEMISINTETICI

Insieme al polivinilpirrolidone che è un idrocolloide completamente sintetico sono tra i più usati nella industria farmaceutica per produrre un granulato a umido. Nella lavorazione in vitro, il legante può essere usato come polvere, questo viene messo insieme alle altre polveri e in seguito aggiunta l'acqua. Il legante può essere usato come polvere insieme alle altre oppure può essere usato già come soluzione legante, ovvero si solubilizza l'idrocolloide in acqua ottenendo così la soluzione legante e questa si atomizza direttamente sulla miscela di polvere che si deve granulare. Alcuni eccipienti o leganti si possono utilizzare sia in una modalità che in un'altra e le concentrazioni alle quali devono essere usate sono diverse.

I derivati semisintetici sono:

- derivati dell'amido
- derivati della cellulosa

Si ricorda che la cellulosa come tale non si usa come eccipiente.

Dalla cellulosa si possono ottenere derivati fisici o derivati chimici, il derivato fisico è uno la cellulosa in forma cristallina che è un eluente delle capsule e si usa anche come disgregante e come legante.

la cellulosa microcristallina come legante non è così usato mentre gli eteri della cellulosa sono tra i leganti più usati. Le modificazioni della cellulosa, quindi, possono essere fisiche (forma cristallina) o modificazioni chimiche.

I derivati chimici della cellulosa possono essere:

- esteri
- eteri

Esteri → come ad esempio la cellulosa acetato, la cellulosa triacetato sono usati solo per la **filmatura**, ovvero per il rivestimento di una compressa. Molti di questi vengono usati per avere una vasta resistenza.

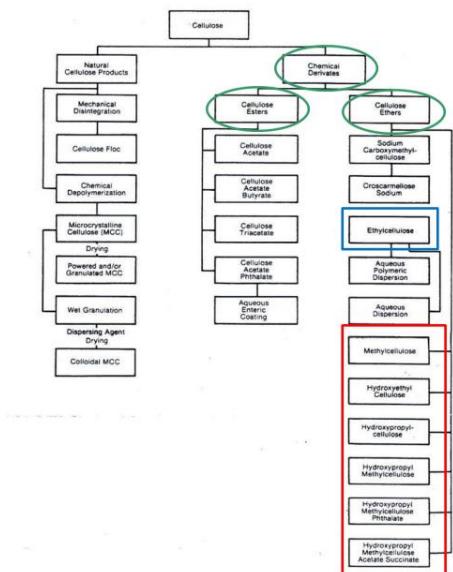
Eteri → sono moltissimi, sono tutti tranne uno (etil cellulosa che non si scioglie in acqua) idrocolloidi

Le concentrazioni alla quale devono essere utilizzati devono essere diverse. Tutti i derivati della cellulosa si caratterizzano per:

- **Peso molecolare**, ovvero dal grado di polimerizzazione, il monomero che viene ripetuto n volte determina un maggiore grado di polimerizzazione se n è ripetuto molte volte e quindi di conseguenza un maggiore peso molecolare medio di quel derivato.
- **Per grado di sostituzione**, ovvero di quanti gruppi di un derivato sono sostituiti.

Tali parametri fanno variare le caratteristiche di un derivato della cellulosa quando viene messo in acqua, in particolare la viscosità.

DERIVATI DELLA CELLULOSA



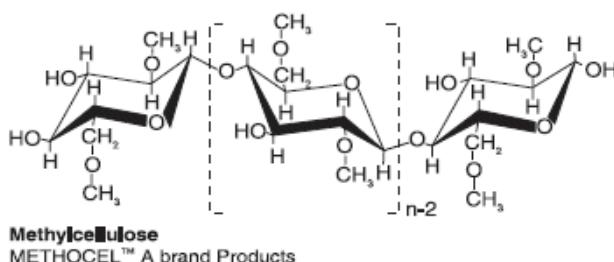
B) Derivati CHIMICI

I derivati chimici della cellulosa si dividono in due gruppi:

- 1) Eteri
- 2) Esteri (solo per filmatura)

METILCELLULOSA

La Metilcellulosa è uno dei più usati eccipienti farmaceutici, si ottiene per trattamento alcalino della cellulosa e successiva metilazione. La metilcellulosa è usata come soluzione legante, come polvere, come disaggregante e come filmante.



Caratteristiche:

A differenza della cellulosa è solubile in acqua. Tutte le sue proprietà dipendono dal P.M. medio (grado di polimerizzazione DP) e dal grado di sostituzione (DS), che fanno variare la viscosità delle sue soluzioni in acqua.

A seconda del suo grado di polimerizzazione (DP) e di sostituzione (DS), la metilcellulosa può essere impiegata come:

-LEGANTE nelle granulazioni, sia come soluzione legante in quantità dall'1 al 5 % sul totale (2-15% di MC in acqua) che come polvere (5-10% del totale).

-DISAGGREGANTE (2-10%)

-FILMANTE per granuli e compresse.

- GELIFICANTE (2-6%)

- agente SOSPEDENTE e per aumentare la VISCOSITA' di sospensioni (fino al 5%)

Nome commerciale: **Methocel A** (Dow Chemical Company and Colorcon)

Domanda: che caratteristiche darà una compressa filmata con la metilcellulosa?

Risposta: maschererà il sapore, perché anche se si solubilizzerà per quei 3 minuti in cui la compressa è a contatto con la papilla gustativa il sapore viene mascherato.

IDROSSIPROPRIOLMETILCELLULOSA (HPMC O IPROMELLOSA)

Si ottiene per trattamento alcalino della cellulosa e successivo trattamento con propilene ossido, oltre che cloruro di metile. Caratteristiche: Solubile in acqua fredda e in soluzioni idroalcoliche. Impieghi: Tutte le sue proprietà (e quindi gli impieghi) dipendono dal peso molecolare medio (grado di polimerizzazione D.P.) e dal grado di sostituzione (D.S.), che influenzano la viscosità delle soluzioni. In generale la HPMC è tra gli eccipienti più usati, analogamente alla MC, come:

-LEGANTE nella granulazione, sia come soluzione legante in quantità dall'1 al 5 % sul totale (5-10% di HPMC in acqua o in soluzioni acqua/etanolo) che come polvere (5-10% del totale);

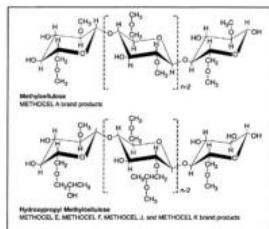
-FILMANTE per granuli e compresse oltre che come GELIFICANTE, agente SOSPEDENTE ed ADDENSANTE e per aumentare la VISCOSITA' di sospensioni.

Nomi commerciali: Methocel E, Methocel F, Methocel K(Dow Chemical Company and Colorcon)

Molto usata come legante, polvere, filmante, gelificante addensante ed è uno degli eccipienti più utilizzati.

Eteri

Idrossipropilmethylcellulosa (HPMC)



I **Methocel E, F, K** contengono tutti sia **sostituenti metilici che idrossipropilici**; si differenziano per il rapporto tra i due sostituenti che può essere espresso come % o come grado di sostituzione (DS). Questo influenza la solubilità in acqua e la temperatura di gellificazione delle soluzioni acquee.

Fig 2: Degree of Substitution for METHOCEL Products

Product	Methoxyl degree of substitution	Methoxyl %	Hydroxypyl molar substitution	Hydroxypyl%
METHOCEL A	1.8	30	-	-
METHOCEL E	1.9	29	0.23	8.5
METHOCEL F	1.8	28	0.13	5.0
METHOCEL K	1.4	22	0.21	8.1

I methocel son le E F e K sono a hpmc, quello che cambia è il grado di sostituzione ovvero i gruppi metili e i gruppi idrossil metili che sono stati sostituiti.

Eteri

Idrossi etil cellulosa (Hydroxyethylcellulose HEC)

Idrossi propil cellulosa (Hydroxypropylcellulose o HPC)

Si ottengono per reazione simile a quella vista per HPMC.

Caratteristiche:

Sono entrambi polimeri solubili in acqua.

Nomi commerciali:

HEC (**Natrosol**); HPC (**Klucel**) entrambi Aqualon. HEC (**Cellosize**) (Dow)

Le loro proprietà (e quindi gli impieghi) dipendono dal grado di polimerizzazione (DP) e dal grado di sostituzione (DS). Per esempio il Natrosol è prodotto in 4 DS, cioè 1.5, 1.8, 2.5 e 3 chiamati rispettivamente Natrosol 150, 180, 250 e 300. Ognuno è prodotto in vari DP (e quindi hanno viscosità diverse); per esempio il Natrosol 250 è prodotto in 10 tipi, con viscosità diverse.

Anche l'idrossipropilcellulosa (Klucel), è prodotta in diversi DP, indicati come diversa viscosità.

Impieghi:

Sia HEC che HPC possono essere usati, in funzione delle loro caratteristiche:

-Come **LEGANTE** per la produzione di granuli

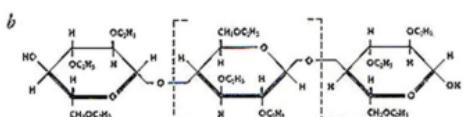
-Come **FILMANTE** per granuli e compresse.

oltre che per aumentare la **VISCOSITA'** di sospensioni o soluzioni.

ETILCELLULOSA

Eteri

Etilcellulosa (Ethylcellulose o EC)



Come per gli altri eteri, le sue proprietà dipendono dal grado di sostituzione (DS) e dal p.m medio (grado di polimerizzazione DP).

Se i tre gruppi OH sono eterificati, l'etilcellulosa ha DS = 3 (che corrisponde al 54.88%). Normalmente DS varia tra 2.25 e 2.58 (cioè dal 44 al 50% di gruppi etossili).

Ovviamente poi l'etilcellulosa esiste in diversi DP, che quindi hanno diverse diverse viscosità.

Proprietà:

E' un polimero **insolubile in acqua, quindi non è un idrocolloide**. Questa proprietà è sfruttata in tutte le sue applicazioni farmaceutiche.

E' **solubile in EtOH** ad in solventi organici.

L'etilcellulosa è un polimero insolubile in acqua, è un derivato chimico della cellulosa ma non è un idrocolloide. Serve per filmare forme farmaceutiche solide per via orale, le quali devono avere un rilascio prolungato, può anche servire in granulazione quando si va granulare a umido un sistema contenente una miscela di polimeri che per le sue caratteristiche non può essere granulata usando l'acqua. Ci sono dei casi nella quale l'acqua non può essere usato come solvente di granulazione in questi casi si deve usare qualcosa che si deve solubilizzare in solvente diverso, l'etil cellulosa è solubile in etanolo. A livello industriale per produrre una forma farmaceutica si predilige la scelta di acqua poiché questa non è tossica e soprattutto non si è obbligati a quantificare quanta acqua si usa cosa che si deve usare quando si usa un solvente organico; in più se si utilizza un solvente organico questo deve essere analizzato per sapere il residuo di solvente rimasto nel farmaco. Se non si può usare l'acqua la seconda scelta è l'etanolo. L'etilcellulosa si può utilizzare come legante nel caso in cui non si possa utilizzare acqua come soluzione, dato che quest'ultima si solubilizza in etanolo, la soluzione legante è l'etanolo. Si usa come diluente, come filmante e il nome commerciale è ethocel. L'etilcellulosa è come soluzione legante in granulazione già in etanolo per cui se si vuole utilizzare la

etilcellulosa come sostanza filmante si usano delle dispersioni acquose, le quali permettono di utilizzarlo in una forma la quale il solvente principale è l'acqua.

Domanda: come si va a mettere l'etil cellulosa insolubile in acqua in un sistema per andare a filmare la compressa con l'acqua?

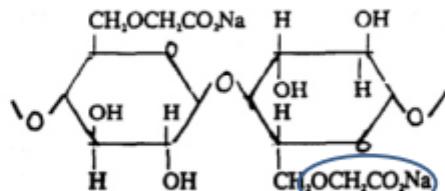
Risposta: andando a formularla in un sistema pseudo lattice, ovvero si solubilizza l'etil cellulosa in un solvente organico si esegue una dispersione di questa soluzione in acqua e si toglie il solvente organico, a questo punto l'etil cellulosa è in una dispersione in acqua in questo modo le industrie farmaceutiche possono ottenere soluzioni liquidi che contengono già etilcellulosa.

Il vantaggio è che l'industria farmaceutica non è obbligata ad analizzare il quantitativo di solvente organico poche quest'ultima è dispersa in acqua.

CARBOSSIMETILCELLULOSA SODICA

Eteri di tipo anionico

Carbossimethylcellulosa Sodica (CMC Na o Cellulose gum)



Proprietà:

Polimero LINEARE, solubile in acqua (la velocità di solubilizzazione dipende ovviamente dal tipo). **Da non confondere con il suo derivato reticolato**, che è insolubile in acqua ed è usato come superdisgregante.

A bassa concentrazione forma soluzioni con elevata viscosità (in funzione della conc. e del P.M.) che hanno un comportamento pseudoplastico (aumentando lo sforzo di taglio, diminuisce la viscosità). In concentrazioni più alte (4-6%), in acqua gelifica, formando gel stabili in intervallo di pH 2-10. Aggiunta di cationi come Al^{2+} e Fe^{3+} aumenta la rigidità di questi gel.

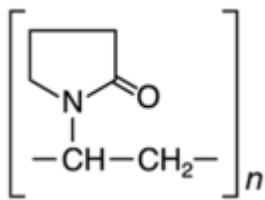
Impieghi:

- Molto usato come **LEGANTE** (2-10%).
- **STABILIZANTE** (aumento della viscosità) di sospensioni e altri sistemi dispersi (conc. 0.25-1 %)
- **GELIFICANTE** (4-6%)

Il carbossimethylcellulosa solida è un etere di tipo anionico, si chiama anche gomma di cellulosa ed è un polimero lineare che è solubile in acqua. I super disgreganti sono dei polimeri reticolati ricavati dai derivati della cellulosa che sono reticolati, la carbossimethylcellulosa sodica è un idrocolloide, la carbossi metilcellulosa sodica reticolata è un super disgregante.

IDROCOLLOIDI SINTETICI

POLIVINILPIRROLIDONE



Nome commerciale: **Kollidon** (BASF).

I vari tipi si differenziano per il PM medio, indicato dal valore di K: es Kollidon K 15 ha PM 10000, Kollidon K 30 ha PM medio 40000 e così via. Non si parla di gradi di sostituzione, ma di grado di polimerizzazione, non si ha un solo un Polivinilpirrolidone ma numerosi. Si noti che nel nome Kollidon è presente un numero, questo sta ad indicare il suo peso molecolare aumentando il numero aumenta anche il peso molecolare medio. Ad esempio, il Kollidon K90 ha un peso molecolare molto maggiore rispetto a un Kollidon K15, quindi il Kollidon K15 è un legante mentre il Kollidon K90 è uno stabilizzante. Il polivinilpirrolidone ha molte funzioni oltre ad essere un ottimo legante, può formare legame a idrogeno con i principi attivi, può essere usato per formare delle interazioni per aumentare la solubilità. Si ricorda che tra principio attivo ed eccipiente non si dovrebbe creare alcun tipo di interazioni tranne nel caso in cui questo legame (in questo caso legame a idrogeno) sia desiderato, in alcuni casi il pvp può servire per aumentare la velocità di assunzione di un farmaco poco solubile.

Gli Impieghi del pvp sono:

1) Legante: Per le sue caratteristiche è il più usato legante in compresse e granulati di nuova formulazione. I PVP a basso P.M (K15, K25, K30) sono usato sia come soluzione legante in quantità dal 2 al 5 % sul totale (5-10% di PVP in acqua o soluzione acqua/etanolo) che come polvere (5-20% del totale), mentre il PVP K90 è usato solo in soluzione legante. Molto utile nel caso di granulati effervescenti, nei quali si impiega una soluzione legante in etanolo. Anidro.

2) Stabilizzante in sospensioni orali e topiche: Tutte le varietà di Kollidon possono essere usate come idrocolloidi per stabilizzare fisicamente le sospensioni.

3) Filmante: Il PVP forma dei film duri, resistenti e lucidi, ma estremamente appiccicosi durante l'essiccameto. Per il suo impiego è necessaria quindi l'aggiunta di altri polimeri che ne migliorino le sue caratteristiche.

4) Eccipiente per dispersioni o soluzioni solide

5) Ritardatore di trasformazione di fase

In particolare, il ritardo di trasformazione di fase è una sostanza che ritarda la trasformazione di una fase solida non stabile a una forma più stabile, una forma solida non stabile è una forma amorfa di un principio attivo. Una forma solida amorfa non stabile è un polimorfo meno stabile rispetto al suo polimorfo cristallino più stabile. Se per esempio si volesse mantenere il polimorfo meno stabile più a lungo e non farlo trasformare nel polimorfo più stabile, uno dei modi (non sempre funzionanti) è quello di inserire nella formulazione il polivinilpirrolidone che ritarda la trasformazione dell'amorfo cristallino o ritarda la trasformazione del polimorfo meno stabile in quello più stabile. Si dice che il polivinilpirrolidone è un ritardatore di fase. Gli impieghi del polivinilpirrolidone può essere quello di come legante in compresse, in granulati, come dispersione o soluzione solida (modo particolare per ottenere che aumenta la velocità di dissoluzione di un farmaco come stabilizzante per il secondo colloide come filmante e come ritardatore di trasformazione di fase).

GRANULAZIONE

La granulazione si può effettuare con tre metodi diversi: granulazione a secco, granulazione a umido e granulazione per fusione.

Granulazione a secco

La granulazione a secco non è il metodo più utilizzato (quello più utilizzato è quello a umido) e i meccanismi che portano alla formazione di legami tra le particelle di polvere sono gli stessi della compressione poiché nella granulazione a secco l'aggregazione delle polveri avviene impartendo sulle polveri delle pressioni elevate, cioè comprimendo le polveri. La granulazione a secco per questo motivo si chiama anche granulazione per compattazione e gli strumenti che portano alla compressione di una polvere sono detti compattatori.

La granulazione a secco non si utilizza mai per produrre un granulato che sia una forma intermedia per poi ottenere una compressa: se una polvere è comprimibile si fa direttamente una compressa senza fare un intermedio. Quindi la granulazione a secco si usa per produrre granulati come forma farmaceutica finita.

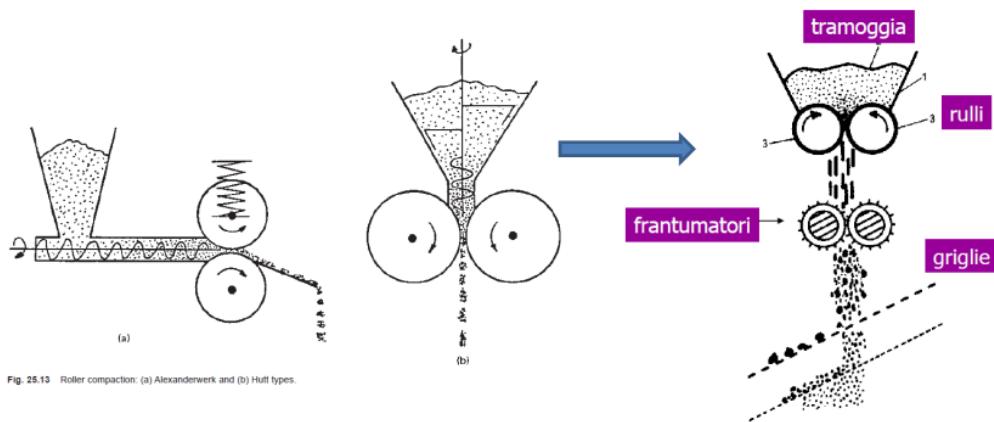
I meccanismi con cui si formano i legami tra le particelle sono fondamentalmente di due tipi:

- 1) Se durante la compressione applichiamo una forza ad un letto di polvere facciamo avvicinare le particelle le une rispetto alle altre, le polveri si vanno ad assestarsi/distribuire in maniera tale da ridurre gli spazi tra una particella e l'altra e quindi le particelle si avvicinano. Dopodiché, quando le particelle raggiungono una distanza tra le une e le altre molto piccola (inferiore al micrometro) si ha la formazione di legami deboli (forze elettrostatiche e di Van der Waals) e quindi il primo meccanismo che fa sì che le particelle di polvere stiano insieme dopo la granulazione a secco è la formazione di legami deboli dovute all'avvicinamento delle particelle durante la compressione.
- 2) Quando esercitiamo una forza su un letto di polveri, raggiunta una certa forza (limite che cambia a seconda delle caratteristiche della polvere) si ha un aumento della temperatura all'interno del letto di polveri e si la fusione delle particelle di polvere superficiali e solo nei punti di contatto tra le particelle. Nel momento in cui le particelle di polvere molto vicine e sono a contatto si ha una parziale fusione delle polveri poiché raggiungiamo una temperatura molto elevata ma non in tutto il sistema, ma solo nei punti in cui le particelle si toccano. Qui si formano dei ponti liquidi perché se fondiamo qualcosa otteniamo parzialmente un liquido poiché non è una granulazione per fusione, ma è una fusione parziale piccola dei punti di contatto. La fusione porta alla formazione di ponti liquidi che poi, nel momento in cui la pressione viene tolta, si ha un raffreddamento e quindi i ponti liquidi diventano solidi. Questo è il secondo meccanismo attraverso il quale avviene la formazione di legami durante il processo di granulazione a secco.

La granulazione a secco avviene in diverse fasi.

- 1) Fase di miscelazione. La miscela di polveri da granulare contiene il legante a secco (ad esempio la cellulosa microcristallina). Un legante a secco viene aggiunto alla polvere e costituisce la miscela di polveri. Quindi misceliamo tutte le polveri: tutti gli eccipienti, compreso quello che fungerà da legante a secco e il principio attivo. Si miscelano con miscelatori.
- 2) Fase di compattazione vera e propria. Avviene in un compattatore che può essere:
 - a) un apparecchio apposito: il più usato è quello A CILINDRI (o RULLI)
La parte del compattatore vera e propria è costituita da due cilindri che ruotano in direzione una opposta all'altra. Ciò che cambia tra le due versioni è il modo in cui viene caricato il materiale

da compattare. Nel primo caso la tramoggia di caricamento si trova in una certa posizione e tramite una vite la polvere viene portata in maniera orizzontale e quindi il caricamento avviene in maniera orizzontale rispetto ai due rulli. Si formano delle formelle che poi vengono frantumate. La pressione viene quindi esercitata dai due rulli che spingono la polvere l'uno contro l'altro. Nel secondo tipo di compattatore a cilindri la tramoggia di caricamento carica il materiale da comprimere verticalmente rispetto ai due cilindri. Se utilizziamo questo secondo compattatore si formano delle formelle sottili molto grandi che devono passare attraverso un frantumatore per macinarli e non si arriva alla polvere iniziale, ma si arriva ad un aggregato di polveri (granulato) e poi il granulato viene setacciato con delle griglie (setacci della distribuzione dimensionale) e si separano per dimensioni: quelle che ci servono vengono tenute, mentre le altre possono essere inserite nuovamente nella tramoggia per dare origine ad un granulato.



b) Una normale comprimitrice con matrici di diametro maggiore.

- 3) **Frantumazione.** I compattatori non portano alla formazione di un granulato, ma di lamelle che sono delle specie di grosse compresse molto sottili che devono essere frantumate, cioè macinate grossolanamente per ottenere granuli di dimensioni volute.
- 4) **Setacciatura.** I granuli sono setacciati e quelli con dimensioni non idonee sono caricati di nuovo nella tramoggia.

I principali vantaggi della granulazione a secco rispetto agli altri tipi di granulazione sono:

- È veloce e quindi poco costosa, è economica per le industrie
- Non si usano solventi, né calore (non utilizziamo calore), cosa che invece c'è nella granulazione per fusione; c'è un aumento della temperatura ma è parziale e avviene solo nei punti di contatto. Non usando né solventi, né risaldamento è adatta sia a sostanze idrolabili, sia termolabili.
- È adatta a polveri molto voluminose perché si va a diminuire di molto il volume, ma questo è un vantaggio meno importante rispetto ai primi due.

Gli svantaggi sono fondamentalmente due:

- I granulati che otteniamo non hanno una forma regolare sferica: sono delle lamelle che vengono frantumate e quindi un granulato ottenuto per granulazione a secco ha una forma irregolare (se ha una forma irregolare vuol dire che lo scorrimento non è ottimale).
- Per poter comprimere, cioè granularle a secco, le polveri devono essere comprimibili. La granulazione a secco se le polveri non sono comprimibili dall'inizio non avviene. Devono avere le stesse caratteristiche di plasticità delle compresse.

La granulazione a secco si fa solo per ottenere granulati che sono delle forme farmaceutiche finite perché non ha senso granulare a secco per poi andare a comprimere perché abbiamo già compresso.

Granulazione a umido

La seconda tipologia di granulazione è quello più utilizzato dalle industrie farmaceutiche e anche dalle farmacie. Le industrie farmaceutiche possono formare dei granulati mediante tutti e tre i metodi, mentre le poche farmacie che allestiscono granulati lo possono fare solo mediante granulazione a umido.

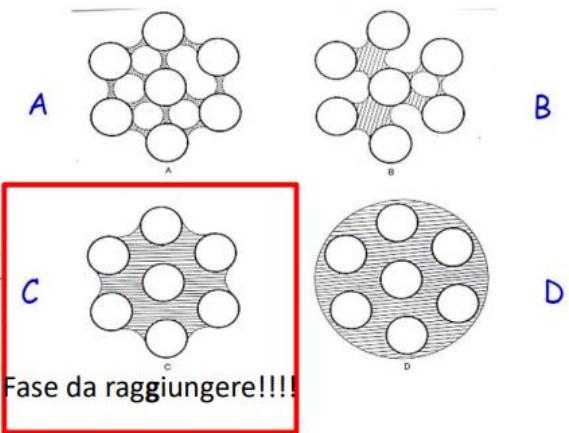
La granulazione ad umido avviene con l'utilizzo di un idrocolloide. Questo può essere utilizzato o come polvere e quindi inserito insieme a tutte le altre componenti che dovranno formare il granulato e in questo caso si va ad aggiungere solo la soluzione (si aggiunge acqua perché sono idrocolloidi). Oppure si usa la soluzione legante, cioè l'idrocolloide viene solubilizzato in acqua per formare una soluzione legante. E si aggiunge alla miscela di polveri che non contiene l'idrocolloide la soluzione legante. Quest'ultimo è il metodo più utilizzato. E la soluzione legante non deve avere una viscosità elevata, altrimenti non si riesce ad atomizzare con le apparecchiature apposite.

Quando aggiungiamo l'acqua, questa va a solubilizzare l'idrocolloide che si trova nella miscela di polveri e quindi si forma una soluzione legante, in seguito all'aggiunta di acqua.

Il meccanismo di legame più comune tra le particelle è la formazione di ponti liquidi mobili che poi possono solidificare. Quindi il meccanismo di formazione del legame avviene attraverso 4 stadi.

In realtà gli stadi che portano alla formazione del granulato sono tre e non dobbiamo arrivare al quarto stadio. L'aggiunta del liquido può portare alla formazione di ponti liquidi attraverso quattro stadi, ma dobbiamo evitare di arrivare al quarto.

- 1) **Stadio pendolare.** Le palline bianche sono le particelle di polvere che dobbiamo granulare. Quelli sottili grigi rappresentano la soluzione legante man mano che viene aggiunta. Si formano dei ponti sottili tra le particelle. Se mi fermo allo stadio pendolare, cioè non aggiungo altra soluzione legante e vado ad essiccare il granulato, cioè tolgo l'acqua (rimane PVP, cioè il legante), succede che i ponti liquidi si trasformano in ponti solidi che sono troppo deboli e quindi il granulato torna polvere. Quindi devo continuare ad aggiungere soluzione legante e passare allo stadio funicolare.



- 2) **Stadio funicolare.** I ponti liquidi sono più spessi e quindi una quantità maggiore di liquido porta a ponti più estesi. Questo non è sufficiente e quindi dobbiamo continuare ancora ad aggiungere soluzione legante fino a che non si arriva allo stadio capillare.
 - 3) **Stadio capillare.** Stadio dove non ci sono spazi d'aria tra le particelle: tutti gli spazi vuoti sono riempiti dalla soluzione legante. Devo arrivare a questa fase perché è la fase in cui se vado ad essiccare il granulato, cioè vado a togliere l'acqua, si formano dei ponti solidi, dovuti al PVP che si essicca. Quindi la formazione del granulato avviene per trasformazione dei ponti liquidi in ponti solidi per indurimento e l'indurimento può essere una solidificazione o cristallizzazione. In generale solidificazione (cristallizzazione solo se si formano dei ponti che sono dei cristalli).

È lo stadio in cui i granuli umidi hanno maggior resistenza. Le particelle di polvere rimangono unite tra di loro.
- 4) **Stadio a goccia.** Se continuiamo ad aggiungere soluzione legante si passa in questo stadio, ma è da evitare poiché se uno stadio a goccia si trova vicino ad un altro stadio a goccia, le due gocce vicine si

fondono e si ottiene una massa che non è più lavorabile. Si ottiene una pasta e non è possibile tornare indietro. A livello industriale si ottiene una palla unica/granulo enorme e ci si deve quindi fermare allo stadio capillare.

Contemporaneamente a questi stadi la formazione e ingrossamento dei granulai avviene in tre fasi. Si parla di fase di nucleazione, di transizione, di ingrossamento e ognuna di queste fasi corrisponde ad uno dei primi tre stadi precedenti (pendolare, funicolare, capillare).

- La prima fase, che corrisponde allo stadio pendolare, si chiama fase di nucleazione e qui si formano gli aggregati primari, cioè dei piccoli aggregati di particelle che funzionano come nucleo per la formazione di granuli più grandi.
- La seconda fase, che corrisponde allo stadio funicolare, è chiamata di transizione e in questa fase, in seguito alla continua aggiunta di liquido legante si ha l'unione di piccoli nuclei preformati. In realtà la fase di transizione deve essere raggiungere e superata (non deve essere il punto finale) se il granulato è una forma farmaceutica finita poiché dobbiamo arrivare alla fase di ingrossamento. Mentre se il granulato è un intermedio per cpr (compresse) o cps (capsule) ci si può fermare alla fase di transizione.
- La terza fase corrisponde allo stadio capillare ed è la fase di ingrossamento.

Anche la granulazione a umido avviene per fasi e le fasi sono:

- 1) Miscelazione delle polveri
- 2) Aggiunta del liquido (acqua o soluzione legante) e formazione della pasta
- 3) Formazione del granulo
- 4) Essiccamiento
- 5) Miscelazione con eccipienti extragranulari (se il granulato è un intermedio). Questi sono eccipienti che alla fine si trovano nella forma farmaceutica finale, ma non stanno all'interno del granulo poiché vengono aggiunti dopo. Ad esempio, se il granulato serve per produrre le compresse, può essere il lubrificante.

La granulazione a umido può essere fatta tradizionalmente utilizzando per ogni singolo processo un'apparecchiatura diversa e questo è un processo a stadi (in farmacia si fa solo a stadi). Altrimenti, a livello industriale si possono utilizzare delle apparecchiature dette one step, è un'unica apparecchiatura all'interno della quale avvengono in successione le varie fasi che ci interessano.

Tradizionalmente si fa a stadi.

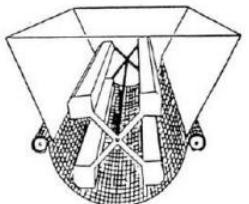
- Per la miscelazione si usa il miscelatore.



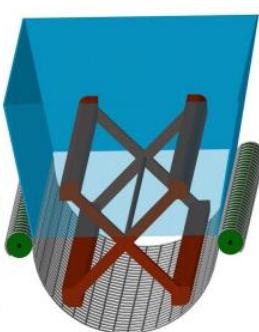
- Se la fase seguente avviene, per esempio, utilizzando l'impastatrice a doppio sigma o planetaria che sono anche dei miscelatori. In questo caso possiamo miscelare le polveri e aggiungere il liquido legante per formare la pasta direttamente nello stesso strumento. La formazione della pasta avviene con un'impastatrice a sigma o zeta, a doppio sigma o planetaria e sono dei recipienti che ricordano i miscelatori a corpo fisso). La formazione dei granuli avviene nei granulatori veri e propri.
- I granulatori sono fondamentalmente di due tipi: oscillante o rotativo.

I granulatori oscillanti sono delle apparecchiature che in alto hanno la tramoggia di caricamento e quindi in alto si inserisce la pasta e sono presenti delle strutture metalliche che, ruotando attorno al proprio asse, spingono la pasta a passare attraverso delle reti che si trovano sotto. Si chiama oscillante poiché il movimento è oscillatorio.

I granulatori rotativi sono costituiti da due cilindri e a differenza di prima, cioè dei cilindri del compattatore, è che sono forati. I cilindri ruotano uno opposto all'altro, ma sono forati. L'alimentazione avviene al centro e all'interno escono i granulati che contengono tanta acqua e quindi l'ultima fase è l'essicramento.



GRANULATORE OSCILLANTE



GRANULATORE ROTATIVO

- Nella granulazione a umido c'è sempre l'essicramento alla fine per eliminare l'acqua che abbiamo aggiunto fino ad arrivare ad un certo livello di acqua finale detto umidità residua. Questo certo livello non è banale perché se essicchiamo poco il granulato è difficile da maneggiare, cioè si attacca. Se, però, andiamo a togliere troppa acqua il granulato potrebbe non avere le caratteristiche idonee di comprimibilità.

Ogni singola fase va ben studiata cioè vanno determinati i parametri operativi di ogni fase. Il essicramento può avvenire in maniera statica o dinamica. Nell'essicramento statico (esempio stufa) il granulato sta fermo e il riscaldamento può avvenire in tanti modi. In quello dinamico, invece, si usa un apparecchio che tiene in movimento il granulato e il movimento rende più veloce il riscaldamento. L'essicramento avviene in diversi apparecchi diverse e deve portare ad una umidità residua che cambia a seconda della tipologia di granulato. Tra i vari i controlli che l'industria farmaceutica deve eseguire sui prodotti, per i granulati c'è l'umidità residua. In Farmacopea non sono riportati i valori di umidità residua poiché ogni granulato ha una percentuale di umidità residua diversa che ci permette di fare una compressa o altro. Alcuni parametri finali sono stabili dalla Farmacopea, mentre altri dipendono caso per caso.

Se il granulato è forma farmaceutica finita, si mette nella bustina (si fa il packaging) e abbiamo finito. Se invece è un intermedio, ci può essere l'aggiunta di eccipienti extragranulari e possono anche essere dello stesso tipo di quelli già presenti nella struttura. Ad esempio, un eccipiente che può essere sia all'interno sia all'esterno del granulo è il disgregante poiché è l'eccipiente che rompe la nostra compressa (il disgregante extragranulare rompe la compressa) e libera i granulati che poi devono disgregarsi e quindi anche all'interno del granulo ci deve essere un disgregante. Il lubrificante, invece, è solo extragranulare.

La granulazione ad umido può avvenire anche in un'apparecchiatura one step all'interno della quale avvengono le varie fasi o contemporaneamente o una dopo l'altra. Le apparecchiature one step sono fondamentalmente due: granulatori ad ALTA VELOCITÀ (high shear mixer) e a LETTO FLUIDO.

Granulazione

La granulazione può avvenire in apparecchiature one step.

Le apparecchiature sono 2: granulatore ad alta velocità e granulatore a letto fluido.

Il **Granulatore ad alta velocità** è costituito da un contenitore, esternamente è presente una camicia di termoregolazione (sistema che consente il riscaldamento del contenitore). All'interno è presente una pala grande detta pala di miscelazione (INPELLER) e un'altra pala molto più piccola, localizzata in posizioni diverse detta CHOPPER (TO CHOP=tagliare) che serve per ridurre le dimensioni.

Nel granulatore è presente poi un sistema per mantenere le polveri da granulare, un sistema di scarico per far uscire il granulato una volta che è stato prodotto, ma soprattutto un sistema che consente di atomizzare (nebulizzare) il liquido legante o l'acqua.

I granulatori ad alta velocità, detti anche rotogrammatori, possono essere a piccola scala, presentano una camera che può ospitare qualche litro di liquido, usati in laboratorio; di dimensioni intermedie dette a scala pilota usati per produrre medicinali usati ad esempio per la sperimentazione clinica; quelli a larga scala sono enormi e servono per produrre medicinali per la vendita.

Tutti e 3 hanno la stessa struttura ed è un vantaggio per effettuare passaggi di scala, in quanto i processi sono analoghi.

I rotogrammatori su piccola scala possono oscillare come un pendolo.

La granulazione ad umido inizia inserendo le polveri nel granulatore non miscelate. Dopodichè si ha la prima fase del processo, ovvero la miscelazione. Viene messa in movimento la pala grande, che si muoverà ad una certa velocità, con un certo RPM (rotazione per minuto) a seconda delle caratteristiche. Il tempo di miscelazione è importante perché se si miscela troppo poco non si ottiene una miscela omogenea e se si miscela troppo si può avere la segregazione delle polveri: per questo motivo si impone il tempo di miscelazione e la velocità.

Stabilito che dopo ad esempio 10 minuti la miscela è omogenea, si prosegue con la fase successiva.

Questa è la fase in cui viene aggiunto dall'augello il liquido legante ad una certa velocità e in una certa quantità.

La pala di miscelazione continua a girare: in questo caso non miscelerà più le polveri ma comincia a formare la pasta.

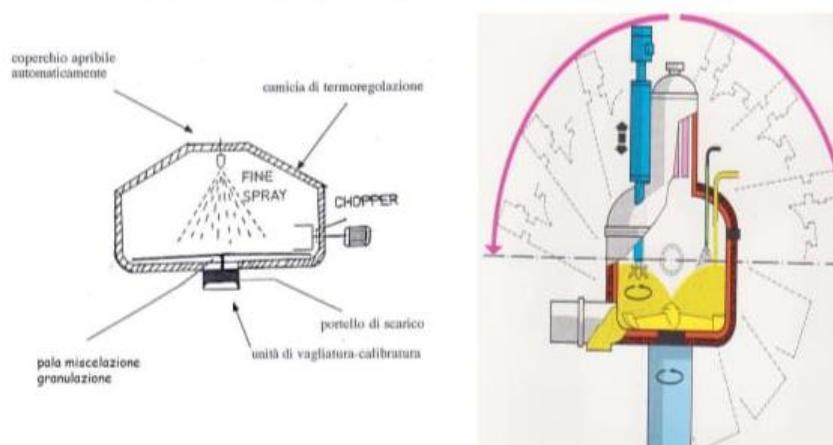
È necessario stabilire il tempo necessario affinché si formi la pasta e quant'è il quantitativo di soluzione legante da aggiungere.

Dopo un po' di tempo si mette in funzione la pala CHOPPER in quanto si arriva ad un certo punto per cui oltre a granulare, impastare bisogna evitare la formazione di agglomerati molto grandi.

Quindi la fase di miscelazione è precedente, poi la fase di formazione della pasta e granulazione, in realtà, ad un certo punto sono anche contemporanee.

Quando si è creato il granulato con le caratteristiche desiderate, bagnato, è possibile utilizzare il granulatore ad alta velocità anche per la fase finale di essicramento. Viene quindi sfruttata la camicia termostatata che consente di riscaldare l'intero sistema; contemporaneamente per evitare di usare elevate temperature si abbassa la pressione aspirando un po' di aria all'interno (non vuoto) in modo tale che l'acqua evapori ad un T più bassa. A livello industriale si usa il rotogrammatore per arrivare al granulato non essiccato e si usa un letto fluido e non la camera termostatata per l'essicramento. Si preferisce il letto fluido perché è più semplice la pulizia e i costi si abbassano.

a) Granulatori ad ALTA VELOCITA' (high shear mixer)



Il granulatore a letto fluido può essere in scale diverse.

Si chiama "a letto fluido" perché il letto di polvere viene fluidificato, messo in movimento da un fluido che è l'aria e che entra dal basso.

La polvere da granulare viene inserita all'interno della camera, dopodiché si ha l'augello che serve per atomizzare la soluzione legante.

La parte sopra dell'apparecchiatura, che occupa molto volume, contiene una serie di filtri che servono a filtrare l'aria prima che venga emessa. Questo perché ovviamente perché l'aria non può essere mandata fuori dato che contiene principi attivi, eccipienti...

La fase di filtrazione è abbastanza critica in quanto i filtri si possono intasare.

Quindi si ha la soluzione legante che viene mandata all'augello, al di sotto c'è l'aria che entra, poi le maniche di filtrazione ed infine l'uscita dell'aria. L'aria entra da sotto ed esce da sopra.

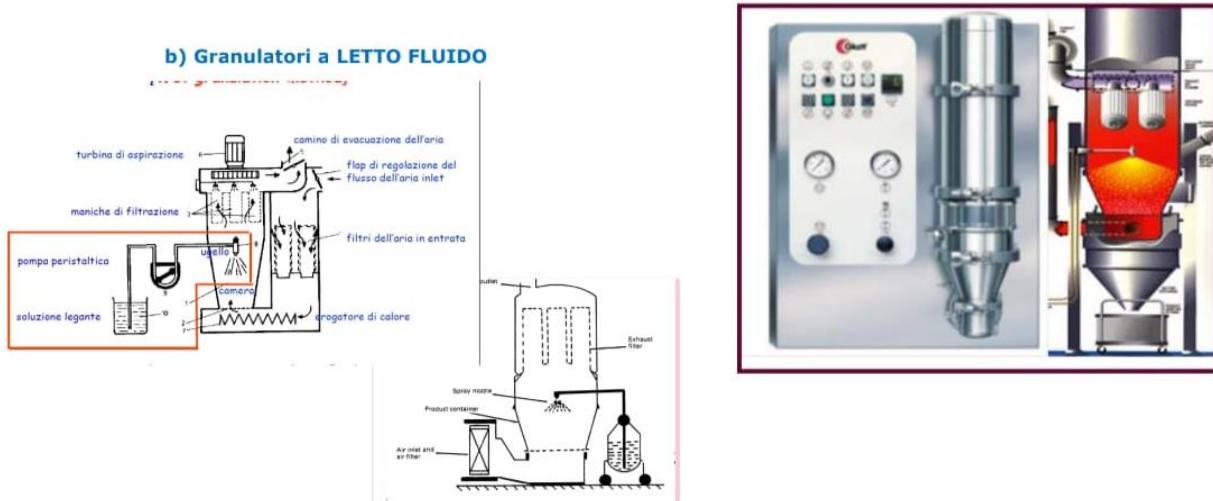
Le polveri da granulare vengono inserite e dopo da sotto si inizia a far entrare aria fredda che serve per fluidificare e alzare le polveri. La regolazione del flusso di aria è importantissima perché se entra troppa aria le particelle vanno tutte sopra motivo per cui è importante regolare il flusso in modo tale che vanga sollevata alla giusta distanza.

Il granulatore a letto fluido è adatto solo per le polveri che hanno densità vicina e dimensioni simili; non quindi per le polveri che hanno dimensioni diverse.

L'augello può trovarsi in posizioni diversi, da lì entrano le soluzioni leganti dopo che l'aria ha miscelato le polveri e iniziano a formarsi i granulati.

Una delle differenze tra il granulatore a letto fluido e il rotogranulatore è che nel letto fluido entra ad un certo punto aria calda, motivo per cui in questa apparecchiatura le fasi di granulazione ed essiccamiento iniziano a coincidere.

Il letto fluido può essere vantaggioso perché il fatto che il granulato venga tenuto in movimento dall'aria rende più veloce il processo.



Granulazione per fusione

Nella granulazione per fusione il legante è una sostanza basso fondente, cioè una sostanza che a temperatura ambiente è solida e che fonde ad una temperatura troppo elevata (pto di fusione tra i 50-80°C) più alta della temperatura ambiente (altrimenti sarebbe liquida). Quindi una sostanza solida a temperatura ambiente, ma che fonde a temperature basse.

Le sostanze possono essere **leganti** o **idrofili** o **lipofili**:

Leganti lipofili con basso punto di fusione sono le cere (cera d'api), acidi grassi (acido stearico). L'uso di un legante lipofilo porta ad un granulato che libera più lentamente il/i principio/i attivo/i. Un legante lipofilo si utilizza se si vuole rallentare la velocità di liberazione del principio attivo.

Leganti idrofili: posso o non modificare la velocità di liberazione del principio attivo, oppure possono aumentare la velocità di dissoluzione del principio attivo.

Come leganti idrofili si usano PEG 4000 e PEG 6000 poiché sono solidi a temperatura ambiente e a circa 60°C fondono.

La scelta del legante dipende quindi dalle caratteristiche che deve avere il rilascio della forma farmaceutica.

Il legante può essere aggiunto in 2 modi diversi:

A) si può aggiungere fondendo prima, a parte, il PEG e andando poi ad aggiungere il legante in forma liquida. Si tratta del metodo meno usato perché bisogna avere un sistema termostatato che mantenga sempre la stessa temperatura fino all'atomizzazione per non fare solidificare il PEG.

B) Il metodo più utilizzato consiste nell'aggiungere il PEG nella miscela di polvere e poi andare a scaldare tutto. Si scalda tutto fino ad arrivare ad una temperatura che superi la temperatura di fusione del legante.

Come si forma il legame tra le particelle?

L'aumento di temperatura porta ad un liquido, tra le particelle si formano ponti liquidi che, dopo raffreddamento, diventano ponti solidi.

La granulazione per fusione avviene in diverse fasi:

Fase 1 → miscelazione di polveri

Fase 2 → riscaldamento

Fase 3 → raffreddamento

I meccanismi che sono coinvolti nella granulazione per fusione sono di due tipologie a seconda delle dimensioni relative tra il legante solido e quelle delle particelle che granuliamo.

Se le dimensioni del legante sono simili o minori delle dimensioni delle particelle da granulare si dice che la granulazione avviene per distribuzione, perché il riscaldamento del materiale legante porta alla fusione.

Il legante fuso si distribuisce sulle particelle delle sostanze da granulare: avviene quindi il fenomeno della coalescenza tra le particelle e il raffreddamento porta alla formazione del granulato.

Se invece le particelle di polvere del legante hanno dimensioni molto maggiori rispetto a quelle delle particelle da granulare, la granulazione avviene per immersione. Il legante fonde e le particelle si immergono nel legante fuso. L' accrescimento del granulo avviene per strati successivi.

Vantaggi: non si usa acqua, quindi è adatta per principi attivi idrolabili. Il processo è in generale veloce. La granulazione per fusione avviene sempre in apparecchiature one step: granulatore a letto fluido (mando aria calda all'inizio), o in un rotogramulatore in cui il riscaldamento della camicia non avviene solo nella fase finale.

Svantaggi: se si hanno principi attivi termolabili non si usa tale processo.

Granulati

I granulati sono molto usati come intermedi, ma anche come forma farmaceutica.

La farmacopea li definisce come preparazioni solide, costituiti da aggregati solidi secchi di particelle di polvere, sufficientemente resistenti a manipolazioni energetiche.

I granulati sono destinati alla somministrazione orale, quindi disciolti/dispersi in acqua. Il granulato può essere in bustina (dose intera) o in un barattolo e si assume con l'ausilio di un misurino (multidose).

I granulati possono essere resistenti, gastroresistenti o effervescenti.

I granulati effervescenti si producono con metodi diversi.

Non sono rivestiti, contengono sostanze acide e carbonati o bicarbonati che appunto reagiscono in presenza di acqua sviluppando CO₂. I granulati effervescenti non si assumono mai come tali, ma devono essere disciolti (solubilizzazione si ha un principio attivo che si scioglie) o dispersi (il principio attivo non si scioglie) in acqua. Come sostanze acide si usano in genere degli acidi deboli, e che possibilmente abbiano un buon sapore quindi ad esempio acido citrico monoidrato o acido tartarico.

Come carbonati si usano NaCO₃, NaHCO₃, KCO₃ ecc....

I granulati effervescenti non si possono produrre per granulazione ad umido perché in acqua si libera CO₂. La produzione di granulati effervescenti avviene:

Granulazione a caldo: è una granulazione senza aggiunta di solventi, che sfrutta l'acqua di idratazione presente nell'acido citrico. Scaldando la miscela (principio attivo+carbonato+ acido citrico monoidrato) si libera l'acqua di idratazione.

Granulazione ad umido: si usa un solvente che non sia acqua, quindi ad esempio l'alcol etilico. Oppure possiamo creare 2 granulati uno con l'acido e uno con il carbonato ad umido e poi dentro la bustina si mettono entrambi.

I granulati effervescenti devono essere protetti dall'umidità. Vengono prodotti in ambienti locali in cui l'umidità è bassa, motivo per cui l'azienda più famosa che produce granulati in Italia si trova a Trento in montagna.

Granulati rivestiti: sono preparazioni multidose che sono costituiti da granuli rivestiti da una filmatura con un polimero che può essere fatta per colorare il granulato o per colorare ma non per modificare il rilascio.

Granulati a rilascio modificato: è stato filmato con un eccipiente che rallenta il rilascio, o contengono eccipienti speciali che modulano il rilascio, o sono stati preparati con processi tecnologici che modificano le tempistiche di rilascio.

Granulati gatsroresistenti: sono granulati rivestiti con una filmatura gastro-resistente e sono a rilascio ritardato, infatti il principio attivo viene rilasciato nell'intestino.

Pillole

Le pillole erano delle preparazioni di forma sferica. La pillola era una forma farmaceutica allestita in farmacia, era un medicinale galenico (prodotto solamente in farmacia).

Non si usano più e non è più presente in farmacopea.

I **Boli** erano pillole grandi mentre i **Granuli** erano le pillole piccole, entrambe usate per uso animale.

COMPRESSE

Le compresse sono forme farmaceutiche solide ottenute mediante compressione. Sono destinate prevalentemente alla somministrazione orale, ma più raramente possono essere anche somministrate per altre vie (rettale, vaginale, oromucosale).

Le compresse per via orale sono definite dalla Farmacopea Europea XII edizione come «preparazioni solide contenenti ciascuna una dose unica di uno o più principi attivi e ottenute usualmente per compressione di volumi uniformi di particelle. Sono destinate alla somministrazione orale. Alcune vengono inghiottite intere, alcune dopo essere state masticate, altre sono disciolte o disperse in acqua prima della somministrazione e altre ancora sono tenute in bocca, dove viene liberato il principio attivo». Il metodo di produzione delle compresse con differente via di somministrazione, è sempre lo stesso mentre cambiano gli eccipienti che vengono utilizzati. Come riportato in Farmacopea, le compresse per via orale vengono somministrate, la maggior parte vengono inghiottite intere e poi vanno incontro a tutti i fenomeni di liberazione del principio attivo (già visti) mentre altre vengono disciolte o disperse in acqua prima della somministrazione. Altre vengono tenute in bocca dove viene liberato il principio attivo. La Farmacopea riporta 11 tipologie diverse di compresse che sono destinate alla via orale.

Rappresentano la forma farmaceutica più usata nei pazienti adulti per i vantaggi che presenta:

- **Per il produttore (industria):**
 - Possibilità di produzione su larga scala a costi poco elevati;
 - Versatilità di impiego, usando le stesse apparecchiature;
 - Facilmente maneggiabili nel confezionamento, trasporto e distribuzione;
 - Ottima stabilità (superiore rispetto a forme liquide).
- **Per il paziente (simili alle capsule):**
 - Semplicità di assunzione e facilità di trasporto;
 - Dosaggio accurato e uniforme;
 - Possibilità di avere forme con rilascio modificato.

Ha vantaggi sia per chi lo produce in particolare le aziende, dato che le Farmacie aperte al pubblico che le allestiscono sono pochissime, sia per il paziente. I vantaggi per il paziente sono simili ai vantaggi visti per le capsule, infatti è una forma solida facile da trasportare, inoltre sono semplici da assumere a meno che una persona non soffra di disfagia cioè difficoltà a deglutire. Essendo una forma farmaceutica a dose unica, presentano i vantaggi delle forme farmaceutiche a dose unica. L'accuratezza del dosaggio è garantita sia se il dosaggio è stato effettuato dal produttore sia che sia stato effettuato dal farmacista. Un altro grosso vantaggio delle compresse, è che si può modificare sia la loro formulazione che il loro metodo di produzione, ottenendo forme farmaceutiche a rilascio modificato.

Per chi produce compresse, il vantaggio principale è che sono, tra le diverse forme farmaceutiche, le meno costose perché le macchine usate a livello industriale (comprimitrici rotative) sono in grado di produrre tantissimi pezzi (fino a 1 milione di compresse all'ora). Queste comprimitrici industriali hanno una resa oraria molto elevata così il costo di produzione si abbassa.

Il vantaggio che si ha per il paziente, cioè di essere facilmente trasportabili, è anche un vantaggio per il produttore infatti l'industria farmaceutica oltre a produrre deve anche occuparsi del trasporto dei prodotti alla farmacia. Un altro vantaggio è il fatto che le compresse sono molto stabili nel tempo. Qualunque forma farmaceutica prodotta deve avere una qualità che deve essere mantenuta nel tempo e sono accettate solo alcune variazioni entro certi limiti.

Il quantitativo di attivo (titolo) deve essere mantenuto stabile per un determinato periodo di tempo che è il periodo che il produttore dà come validità alla preparazione. E' per questo motivo che i medicinali presentano una data di scadenza che viene stabilita dopo aver eseguito una serie di test. Il tempo massimo entro cui il medicinale può mantenersi stabile è di 5 anni. Nel tempo, infatti, il prodotto finale potrebbe subire dei processi di degradazione dovuti per esempio all'interazione con ossigeno e luce. Una forma farmaceutica solida va incontro più difficilmente a degradazione rispetto a una forma farmaceutica liquida o semisolida.

La Farmacopea afferma inoltre: «Le particelle sono formate da uno o più componenti attivi con o senza eccipienti come diluenti, leganti, disaggreganti, sostanze atte a favorire lo scorrimento, lubrificanti, sostanze in grado di modificare il comportamento della preparazione nel tubo digerente, coloranti autorizzati e aromatizzanti».

Le compresse possono contenere o meno eccipienti anche se le compresse che non le contengono sono rarissime. Una compressa che non contiene alcun eccipiente è quella di acido acetili salicilico che può essere compresso senza aggiungere altro. Formulare e scegliere gli eccipienti opportuni per una compressa, con un determinato principio attivo, è più difficile che formulare una capsula. Nella capsula ci sono meno eccipienti. Per ottenere una compressa, la miscela da comprimere deve avere :

- **Buona scorrevolezza:** consente riempimento omogeneo della matrice → uniformità di peso
- **Buona comprimibilità (intesa come proprietà di coesione tra le particelle):** le particelle che costituiscono la miscela devono aggregarsi tra loro sotto l'azione della pressione esercitata dai punzoni per formare una massa stabile e compatta che resta tale anche alla fine del processo di compressione.

Produzione di compresse

La produzione della compressa può avvenire in due modi differenti. Un modo è la compressione diretta della miscela di polveri. L'altro metodo è la compressione indiretta che è la compressione di un granulato. I granulati possono essere intermedi e talvolta, nella produzione di compresse, prima si granula la polvere e poi si comprime il granulato. La granulazione diretta è favorita, infatti si esegue facendo un passaggio in meno, risparmiando in questo modo tempo fondamentale. La miscela, come visto in precedenza, deve avere una buona scorrevolezza altrimenti non si ha un riempimento della matrice uniforme e il contenuto di principio attivo nelle compresse non sarebbe lo stesso. La buona scorrevolezza è fondamentale per avere delle compresse che abbiano uniformità di contenuto. Inoltre, la miscela di polveri, deve avere una buona comprimibilità cioè la capacità delle particelle di polvere di poter formare dei legami tra di loro. Nel momento in cui viene applicata una forza si devono instaurare dei legami che non si devono rompere quando la forza viene rimossa.

- a) Se la miscela di polveri possiede tali proprietà (anche con impiego di adatti eccipienti), le compresse sono prodotte per **COMPRESSE DIRETTE**;
- b) In caso contrario, le compresse sono prodotte mediante **COMPRESSE INDIRETTE** (cioè si comprimono granulati).

Fino a parecchi decenni fa, le compresse venivano prodotte per compressione indiretta. Oggi, invece, le industrie farmaceutiche hanno iniziato a introdurre l'utilizzo di eccipienti come diluenti e leganti che se aggiunti in quantità sufficiente, permettono di comprimere per compressione diretta.

Eccipienti per compresse per compressione indiretta

A fare la differenza tra gli eccipienti per compressione diretta e quelli per compressione indiretta è il fatto che nella prima tipologia uno stesso eccipiente svolge la funzione di diluente e legante mentre gli altri eccipienti sono comuni nei due tipi di compressione.

1. Diluenti: le compresse che vengono ingerite come tali devono avere peso compreso tra 50 e 800 mg (se sciolte in acqua possono essere anche più pesanti). Il diluente (si usano quelli già visti nelle capsule) serve a raggiungere il peso minimo ed è quindi indispensabile per i medicinali a basso dosaggio. Inoltre i diluenti usati hanno anche buona scorrevolezza, quindi favoriscono questa proprietà. Sono quindi presenti in tutte le compresse. I diluenti nelle compresse per compressione indiretta sono quelli visti parlando delle capsule dove l'eccipiente principale è il diluente stesso. Il diluente, in questo caso, ha la funzione di far raggiungere il peso adeguato alla compressa. La massa minima di una compressa deve essere di 40-50 mg altrimenti la compressa non sopporterebbe gli spostamenti che deve subire dal momento in cui è stata prodotta al momento in cui arriva al paziente.
2. Leganti (già visti nella granulazione): sono gli eccipienti che permettono di produrre il granulato e quindi sono tutti gli eccipienti visti nella granulazione;
3. Disaggreganti
4. Agenti antifrazione: glidanti, lubrificanti e antiaderenti;
5. Vari: (coloranti, edulcoranti, aromatizzanti, eccipienti per rilascio modificato, ecc)

Compressione diretta

Presenta molti vantaggi e un limite.

Vantaggi: - E' una tecnologia di produzione di compresse che può essere effettuato anche in farmacia (quella indiretta è troppo lunga e complessa);

- A livello industriale, è preferita perché più semplice, più rapida e meno costosa;
- Eliminazione di solventi o calore: maggiore stabilità del principio attivo e della compressa. In generale, le compresse sono più stabili rispetto ad altre forme farmaceutiche liquide o semisolide. Se la compressa è stata ottenuta per compressione diretta è ancora più probabile che sia stabile dato che non viene utilizzata acqua e in questo modo si evita il rischio di idrolisi del principio attivo;
- Migliore biodisponibilità del principio attivo: dalla disaggregazione si liberano particelle di polveri e non granuli, quindi si ha un aumento dell'area superficiale esposta ai fluidi biologici → migliore biodisponibilità.

Nonostante tutti questi vantaggi, non si effettua sempre la compressione diretta infatti presenta un *limite*. Principi attivi a basso dosaggio (< 50 mg), con opportuna scelta degli eccipienti, sono sempre comprimibili per compressione diretta, mentre principi attivi ad alto dosaggio non sono sempre comprimibili direttamente. (Non si possono produrre delle compresse da 5g da deglutire, per esempio; la compressa non può essere spezzata se non presenta il segno di frattura.) Non si riesce sempre a produrre compresse per compressione diretta perché se il principio attivo ha un dosaggio elevato, come negli antibiotici, la massa dell'eccipiente da

aggiungere per arrivare al peso totale è basso . Nel caso di principio attivo ad alto dosaggio, si riesce a produrre compresse solamente se il principio attivo è scorrevole e comprimibile.

Eccipienti per compresse per compressione diretta:

1. Diluenti-leganti (è quello che cambia dagli eccipienti usati in compressione indiretta);
2. Disaggreganti;
3. Agenti antifrizione: glidanti, lubrificanti, antiaderenti;
4. Vari (coloranti, edulcoranti, aromatizzanti, eccipienti per rilascio modificato, ecc).

1) Diluenti-leganti per compressione diretta (D.C.):

Caratteristiche ideali:

- 1) Elevata scorrevolezza;
- 2) Elevata comprimibilità;
- 3) Elevato potere “diluente”: il potere diluente si riferisce a quanto principio attivo si può aggiungere in percentuale a quell'eccipiente fin quando quel determinato eccipiente mantiene le buone caratteristiche di comprimibilità e scorrevolezza. Se un eccipiente ha un alto potere diluente. vuol dire che la miscela mantiene le caratteristiche dell'eccipiente anche se il principio attivo è presente in quantità elevata;
- 4) Fisiologicamente inerte;
- 5) Compatibile con il principio attivo come tutti gli eccipienti;
- 6) Relativamente poco costoso. Questo vantaggio è relativo perché un eccipiente ottenuto per compressione diretta è più costoso avendo subito più passaggi;
- 7) Avere un intervallo dimensionale adatto per ottenere una buona miscelazione. Sono prodotti in diverse dimensioni e si deve scegliere le dimensioni adatte per ottenere una buona miscelazione.

Anche questi diluenti, come visto nelle capsule, possono essere solubili e insolubili:

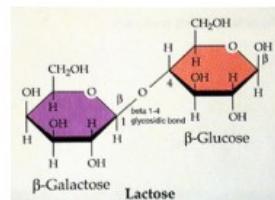
- **SOLUBILI:**
 - 1) Lattosio -spray-dried -idrato (Tablettose)
 - 2) Saccarosio (DiPac) (NuTab)
 - 3) Destrosio (Emdex)
 - 4) Mannitolo
 - 5) Sorbitolo (Neosorb)
- **INSOLUBILI**
 - 1) Amido pregelatinizzato (Sta RX 1500)
 - 2) Cellulosa microcristallina (Avicel)
 - 3) Sali di calcio inorganici -calcio fosfato bibasico (Emcompress)

Alcuni eccipienti per compressione diretta sono venduti come miscele di diversi diluenti-leganti per compressione diretta, in modo da combinare i vantaggi di ognuno di essi. La composizione qualitativa è sempre nota, ma la percentuale in cui sono presenti è a volte riservata.

Lattosio

Il lattosio è il primo eccipiente diluente-legante che è stato utilizzato per compressione diretta, in particolare il **lattosio spray-dried**. Essendo il primo è stato usato come standard di riferimento per tutti gli eccipienti per compressione diretta che sono stati sviluppati successivamente.

Le caratteristiche del lattosio spray-dried sono:



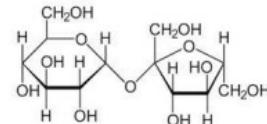
- un'ottima scorrevolezza, in quanto è sferico.
- il potere diluente non è buonissimo.
- la comprimibilità è abbastanza buona.

Un altro derivato del lattosio è il **lattosio idrato**. Chimicamente si definisce così, ma in realtà è costituito da una miscela di lattosio monoidrato cristallino e amorfo, ovvero il lattosio nelle due diverse forme di stato solido.

I due nomi commerciali sono: **FastffFlo**, che significa scorrere velocemente, e **Tablettose** dove tabletting sta per compressione. Hanno entrambi una buona scorrevolezza e comprimibilità e da questo punto di vista sono migliori rispetto al lattosio spray dried e quindi sono più usati per compressioni dirette.

Saccarosio

Il saccarosio è utilizzato nelle preparazioni liquide per uso orale quindi comunemente sciroppi, in particolare è lo zucchero usato per preparare lo sciroppo semplice che è appunto una soluzione acquosa satura di saccarosio. La percentuale riportata in farmacopea italiana è del 66,5%. La farmacopea americana riporta invece una percentuale leggermente diversa.



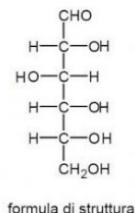
Così come il lattosio spray-dried è il riferimento per gli eccipienti per compressione diretta, allo stesso modo il saccarosio è il riferimento dal punto di vista del potere edulcorante. Infatti, tutti gli zuccheri vengono definiti con un potere edulcorante di 40, 50, 500 riferito all'1 del saccarosio che è appunto il composto di riferimento.

In compressione diretta non si usa il saccarosio, bensì si usano delle miscele di saccarosio con altri zuccheri. **DiPac** e **NuTab** sono due nomi commerciali dove il saccarosio è l'eccipiente presente in maggiore quantità e poi sono presenti altri zuccheri (riportati in percentuale). DiPac e NuTab sono costituiti da dei microgranulini di forma sferica.

Tutti gli eccipienti per compressione diretta hanno una forma sferica altrimenti non avrebbero un'ottima scorrevolezza, hanno dimensioni non troppo piccole e delle caratteristiche tali da poter dare origine alle compresse.

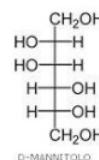
Destrosio

Un altro zucchero diluente è il destrosio. È usato sia come soluzione glucosata e sia per la nutrizione parenterale al 10%. La nutrizione parenterale si effettua tramite delle sacche che contengono tutti gli elementi necessari alla nutrizione per via parenterale, ed è fondamentale per esempio quando ci si sottopone ad un intervento e non si è in grado di alimentarsi. Nelle sacche per la nutrizione parenterale spesso vengono addizionati i principi attivi di altri farmaci che sono necessari.



Mannitolo

Il mannitolo è uno zucchero che ha un alto potere nutriente. Il problema del mannitolo è che bisogna prestare attenzione e non usarlo in quantitativi elevati in una forma farmaceutica poiché può avere un effetto lassativo. Quindi si usa ma non da solo, e il suo nome commerciale è **Pearlitol DC**.



MANNA (Infa estratta dalla corteccia del frassino opportunamente incisa)

Sorbitolo

È uno zucchero che forma le polveri e si usa come una polvere. Si parla spesso di sorbitolo liquido che è una soluzione acquosa di sorbitolo al 70 %, ed è molto usato nelle preparazioni farmaceutiche per compressione diretta. Il suo nome commerciale è **Neosorb**.

Insolubili

Amido pregelatinizzato

Il nome inglese dell'amido è Starch, ecco perché il suo nome commerciale è **Starch 1500**. Costituito da granuli di amido parzialmente idrolizzati. Presenta:

- Discreta comprimibilità
- Discreta scorrevolezza
- Basso potere diluente
- Ottimo potere disaggregante

Molto usati come eccipienti per compressione diretta, insieme al lattosio, sono la cellulosa microcristallina e il calcio fosfato bibasico.

Cellulosa microcristallina

Derivati fisici della cellulosa, è un ottimo diluente, molto usato, oltre che nelle capsule, anche per le compresse ottenute per compressione diretta, in quanto possiede:

- Ottima comprimibilità (deformazione plastica → legami idrogeno tra le particelle)
- Elevato potere diluente
- Proprietà lubrificanti (se costituisce almeno 80% non necessita di lubrificante).
Alcuni nomi commerciali: **Avicel** PH 101, 102, 103 e 104 (differiscono per le dimensioni) e **Emcocel**.

Calcio fosfato bibasico

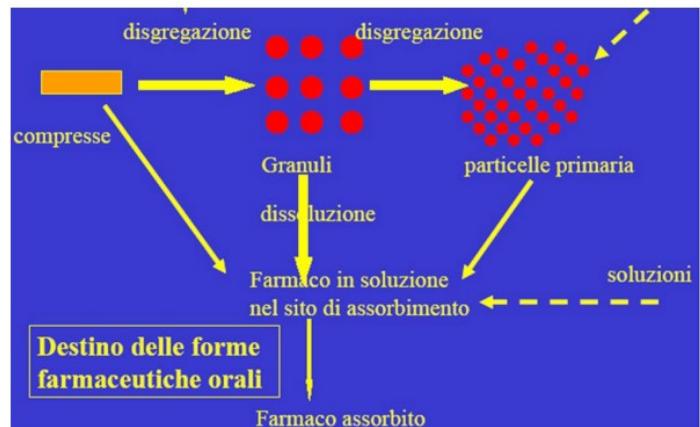
In USP e Eur Pharm è riportata la monografia della forma idrata, ma solitamente si usa quella anidra.

E' una sostanza molto usata come diluente in capsule, compresse e granulati. Ha proprietà abrasive e richiede sempre laggiunta di 1% lubrificante (stearato di magnesio). E' anche usato come fonte di calcio in integratori.

Nomi commerciali: **Emcompress** (Mendell), **Di-Tab** (Rhone-Poulenc)

2) Disaggreganti

Qualsiasi compressa che non deve avere un rilascio particolare contiene sempre un disaggregante/disaggregante, sia che sia stata prodotta per compressione diretta che per compressione indiretta. Si tratta di sostanze che hanno la funzione di contrastare l'azione di un legante. Infatti, durante la produzione, bisogna avere la formazione di legami tra i granulati/particelle, in modo tale che la polvere o i granulati restino coesi per permettere la formazione di una compressa. È quindi necessaria l'aggregazione tra le particelle per poi avere la coesione.



Quindi **i leganti sono gli eccipienti del processo**, poiché servono per far avvenire il processo di compressione. Invece **i disaggreganti sono eccipienti di liberazione**, cioè servono a far sì che una volta che la compressa è stata assunta poi liberi il principio attivo. Infatti, la disgregazione di una compressa ottenuta per compressione indiretta, porta alla liberazione del granulo o del granulato. Se poi il granulo/granulato contiene il disaggregante deve disgregarsi a sua volta per liberare le particelle di polveri che devono solubilizzarsi, in modo che il farmaco sia solubilizzato nello stomaco o nell'intestino e quindi poi possa essere assorbito. La disgregazione determina la liberazione delle particelle primarie, seguita dalla dissoluzione e dall'assorbimento, ed è importantissima in quanto se non avviene non si liberano le sostanze per le quali è stato assunto quel farmaco.

I disaggreganti possono agire in modo diverso e in base al meccanismo d'azione si dividono in:

- 1) Insolubili
- 2) Solubili
- 3) Effervescenti

Effervescenti

Gli eccipienti che si usano per ottenere una compressa effervescente sono gli stessi che danno origine a un granulato effervescente. Per esempio, un acido debole come acido citrico idrato con un carbonato o un bicarbonato di sodio e di potassio, quando entrano in contatto con acqua liberano CO₂, gas che forma le bollicine. Questi si usano solo per le compresse effervescenti (per esempio compresse di aspirina effervescente contengono disaggreganti effervescenti)

Solubili

I disaggreganti solubili sono sostanze molto idrofile e solubili in acqua. Tutti gli zuccheri che vengono usati come diluenti-leganti possono agire anche come disaggreganti. Meccanismo d'azione: se la compressa contiene lo zucchero, esso si solubilizza una volta a contatto con l'acqua. Dove era presente lo zucchero si formano dei canali attraverso i quali entra l'acqua e quindi la compressa si rompe.

Insolubili

I più usati sono i disaggreganti non solubili in acqua. Questi non si solubilizzano in acqua ma a contatto con essa la assorbono e dopo averla assorbita rigonfiano, cioè aumentano il loro volume. L'aumento di volume provoca nella compressa una pressione che determinerà la sua rottura. Quindi esercitano la loro azione disaggregante in seguito all'assorbimento di acqua e successivo rigonfiamento che porta alla rottura della compressa. **L'amido** essiccato viene usato come disaggregante ed è una sostanza insolubile che agisce in modo diverso, con un meccanismo disaggregante/disgregante canalizzante. È canalizzante poiché attira/richiama l'acqua all'interno della compressa e la assorbe ma non rigonfia, favorendo la disaggregazione in questo modo.

2b) Superdisgreganti

Abbastanza recentemente sono stati sviluppati 3 eccipienti superdisgreganti. Tutti e 3 sono dei polimeri cross-linkati, ovvero **reticolati** ma ricavati da polimeri lineari. Per definizione, un polimero è costituito da tante piccole unità di base, detti monomeri che si ripetono tante volte. Si ripetono in modo tale da avere un legame tra un monomero e l'altro a formare una catena lineare. Se oltre ai legami tra un monomero e l'altro, vi sono anche legami tra una catena e l'altra si ottengono polimeri reticolati. Quindi i superdisgreganti sono derivati reticolati di amido, cellulosa e PVP.

Questi eccipienti si chiamano così perché, mentre i disaggreganti classici per agire hanno bisogno di essere inseriti in concentrazioni che variano a seconda del disgregante, però anche intorno al 10%, e non è che la disaggregazione della compressa sia poi molto veloce, i superdisgreganti sono “super” per due ragioni: agiscono a concentrazioni più basse (solitamente 4%) rispetto ai disaggreganti classici e sono velocissimi.

Nella foto si mostra che se si inserisce in acqua la compressa è come se “esplodesse”, per capire quanto sono veloci. Meccanismo d’azione: attirano l’acqua e rigonfiano quindi sono rigonfianti, come i disaggreganti non solubili, però aumentano di centinaia di volte il loro volume. Avendo un rigonfiamento molto elevato determinano la rottura immediata della compressa. Sono 3:

1. **Sodio carbossimetil amido o amido glicolato di sodio:** detto Explotab. È un derivato reticolato dell'amido
2. **Carbossimetilcellulosa Sodica reticolata:** è un derivato reticolato della carbossimetil cellulosa sodica, ha un nome commerciale che è Ac-Di-Sol. La concentrazione ottimale è del 2/3%, molto bassa rispetto alle concentrazioni classiche
3. **PVP reticolato:** ovvero **crosppovidone**. I nomi commerciali sono Kollidon CL, Kollidon CL-M e Crosppovidone M. Questi differiscono per le dimensioni, in quanto ci sono diverse distribuzioni dimensionali delle particelle a diversi gradi.

La velocità di disaggregazione aumenta al crescere delle dimensioni delle particelle poiché il grado di rigonfiamento del Kollidon CL è circa il doppio rispetto al Kollidon CL-M in soluzione acquosa.



3) Agenti antifrizione

Gli agenti antifrizione sono eccipienti che consentono di produrre le compresse, quindi sono eccipienti di processo. Si dividono in: **glidanti, lubrificanti e antiaderenti**. La distinzione è abbastanza teorica, nel senso che quasi sempre un eccipiente svolge anche più di una di queste azioni, con diversi livelli di efficacia. Quindi di solito per avere una compressa nella quale gli eccipienti abbiano tutte e tre le funzioni antifrizione si combinano due di loro, in coppia.

Glidanti

Sono eccipienti che aumentano lo scorrimento delle polveri. Sono piccoli, si distribuiscono sulle superfici delle particelle non sferiche, le rendono più sferiche e poi riducono di molto i legami tra una particella e l'altra. I più importanti sono il **talco** e la **silice colloidale**.

Lubrificanti e antiaderenti

La sostanza di solito può essere la stessa. Entrambi evitano l'adesione tra compressa o materiale da comprimere e le parti meccaniche metalliche della comprimitrice, che è la macchina dove si fanno le compresse.

Le parti importanti di una comprimitrice sono: la matrice, che è lo stampo dove viene messa la polvere che poi deve essere compressa e le due parti meccaniche che si chiamano punzoni, ovvero punzone superiore e inferiore.

L'antiaderente evita l'adesione (picking) della polvere o del materiale da comprimere ai punzoni e/o alla matrice.

Lubrificante evita l'adesione (sticking) della compressa una volta che è stata formata ai punzoni e/o alla matrice.

Sono sostanze che possono essere idrofobe/lipofile o idrofile. Le sostanze che hanno un maggiore potere antifrazione sono sostanze lipofile come per esempio acido stearico, o stearati di magnesio, calcio e zinco. Vengono usati in quantitativi molto bassi. Il massimo di stearato di magnesio che si può usare è intorno al 1%, cioè la minima quantità necessaria ad esercitare la funzione. Non può superare l'1% poiché sono molto lipofile quindi se la quantità è troppo elevata si compromette la liberazione del principio attivo.

Se il principio attivo è poco solubile, oppure se si ha bisogno che la compressa liberi velocemente il principio attivo che contiene, si possono usare come lubrificante o antiaderente delle sostanze idrofile. In quanto essendo idrofile, non hanno questo effetto negativo sulla liberazione del principio attivo.

Queste sostanze idrofile sono quasi esclusivamente polietilenglicoli ad alto peso molecolare PEG 4000 e 6000. Ma questi non si usano sempre poiché la loro efficacia come agenti antifrazione è molto bassa.

Sia per i lubrificanti che per gli antiaderenti, è importantissimo il momento in cui vengono aggiunti alla formulazione. In caso di una compressione indiretta, il lubrificante non si mette all'interno del granulato poiché non serve a nulla e perché all'interno del granulato riduce la velocità con cui il principio attivo viene liberato. Quindi il lubrificante viene messo nella miscela di polveri all'ultimo momento, ovvero all'inizio si miscelano tutte le polveri e alla fine si aggiunge il lubrificante. In caso di granulato è un eccipiente extra granulare, poiché lo si mette dopo aver fatto il granulato, si miscela con il granulato e poi si va a comprimere, insieme a tutte le altre sostanze presenti nella miscelazione.

La distinzione tra i tre è teorica, lo stesso eccipiente può svolgere con diversa efficacia diverse funzioni. Sono riportate alcune sostanze in questa tabella e la loro efficacia per ogni funzione.

TABELLA 4.2 • AGENTI ANTIFRAZIONE				
Sostanza	%	Efficacia come glidante	Efficacia come lubrificante	Efficacia come antiaderente
Talco	1-5	buona	debole	eccellente
Magnesio stearato	0,5-1	debole	eccellente	buona
Acido stearico	1-5	nessuna	buona	debole
Amido pregelatinizzato	5-10	eccellente	debole	eccellente
Cera ad alto p.f.	3-5	nessuna	eccellente	debole
Silice colloidale	0,1-0,2	eccellente	nessuna	debole

Come glidante la sostanza più usata è la **silice colloidale** che ha un eccellente efficacia come glidante ma non agisce in nessun altro modo, né come lubrificante né come antiaderente. Un'alternativa molto usata al posto della silice colloidale come glidante è il **talco**. Il talco è buono come glidante, ed è anche un'eccellente antiaderente. Quindi spesso, la combinazione di agenti antifrizione è talco intorno all'1% con magnesio stearato, massimo 1% che, come glidante, non serve a nulla ma è un eccellente lubrificante. Quindi se si combinano talco, e magnesio stearato si ottiene una buona azione glidante, eccellente azione lubrificante e antiaderente. Oppure si combina il magnesio stearato con la silice colloidale. Le alternative sono acido stearico, magnesio stearato, amido pregelatinizzato che anche è un eccellente glidante.

Quindi il lubrificante serve per evitare l'adesione o della polvere o della compressa con le pareti della matrice o dei punzoni. Per cui è importante che il sistema sia lubrificato in modo che la compressa, una volta che si è formata, possa essere espulsa dalla matrice per azione del punzone inferiore, senza che esso eserciti una forza troppo elevata (durante la compressione ci sono delle forze in gioco), altrimenti la rompe. Il fatto che un sistema abbia o meno una buona lubrificazione è indicato da un coefficiente di lubrificazione.

Effetto di lubrificante e disaggregante sul profilo di dissoluzione di una compressa

I profili di dissoluzione, dove è descritta la quantità percentuale di farmaco che si solubilizza nel tempo, aiutano a capire perché bisogna mettere un quantitativo minimo di lubrificante. Nei grafici è rappresentato il quantitativo di principio attivo (caffeina) che passa in soluzione nel tempo.

Fig. 71 Ci sono due curve di dissoluzione. Da quella che raffigura la dissoluzione di compresse non lubrificate si nota che nel giro di 5 minuti il 100% della caffea è passato in soluzione ed è stato liberato dalla forma farmaceutica. Se in questa formulazione, stesso principio attivo, stesso diluente che è l'alfa-lattosio monoidrato e stessa forza, si aggiunge solo uno 0,5 % (che non è molto) di magnesio stearato, succede che la dissoluzione cambia completamente. Dopo 5 minuti, non si è nemmeno al 20% e dopo mezz'ora nemmeno al 90%. Dalla curva di dissoluzione si nota che la liberazione diventa lenta, e sarebbe una curva perfetta se si volesse un rilascio lento nel tempo. Per rendere l'andamento di dissoluzione più ripido, affinché il principio attivo debba essere liberato velocemente per agire in fretta, bisogna modificare ulteriormente. Il lubrificante è necessario per le forze in gioco durante la compressione, e se non c'è il sistema non è lubrificato.

FIG. 71 - Profili di dissoluzione della caffea da compresse a base di α -lattosio monoidrato non lubrificate (○) e lubrificate con lo 0,5% di Mg stearato (●) (forza di compressione: 20 kN)

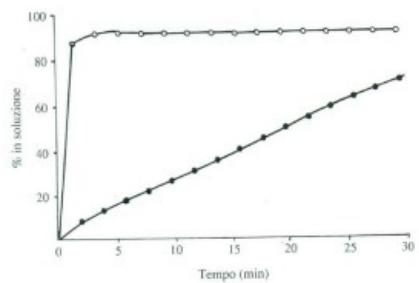
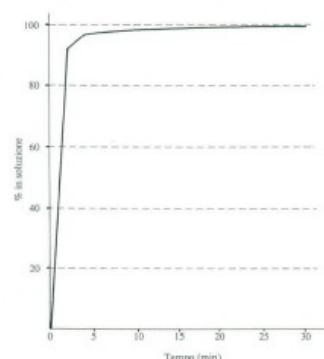


Fig. 72 Per velocizzare la dissoluzione va messo un disaggregante. Questa curva è il grafico di dissoluzione di compresse (sempre con principio attivo caffea, stesso diluente alfa-lattosio monoidrato, stessa forza di compressione) che contengono lo 0,5% di lubrificante e si è aggiunto il 4% di un disaggregante. Si è ottenuto un andamento della curva più ripido.

Ciò significa che ogni sostanza che si aggiunge alla compressa ha un effetto sulla liberazione del principio attivo. Se si guarda alla

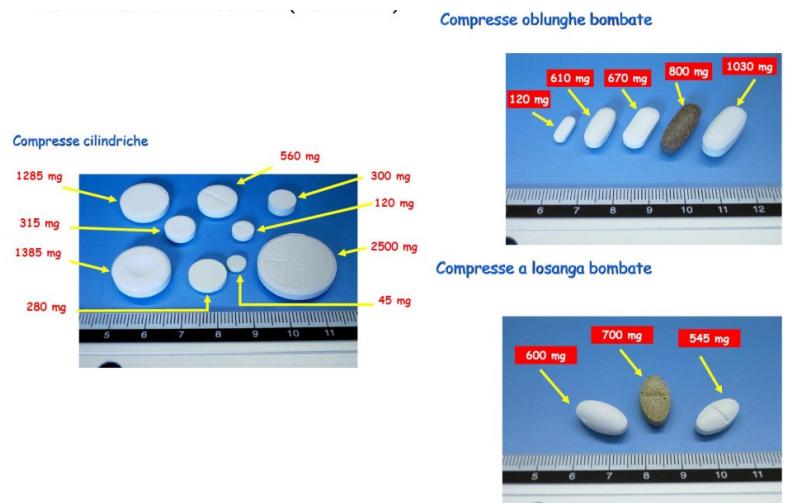


confezione di una qualsiasi compressa, qualcuna è davvero semplice, ha pochissimi eccipienti altre invece ne hanno molti, ognuno dei quali ha una sua funzione.

A livello industriale, quando si chiede l'autorizzazione all'emissione in commercio di un medicinale, una forma farmaceutica, bisogna ottenere un'autorizzazione e presentare documenti dove c'è anche la parte di sviluppo formulativo e produttivo. La formulazione riporta cosa c'è, quanto ce ne è e perché è stato messo e va tutto giustificato dimostrando con tests il perché si è inserito come in questo caso il magnesio stearato (perché magari il coefficiente di lubrificazione di quella miscela senza il magnesio stearato non era tendente a 1) e perché poi si è aggiunto un disaggregante.

Forma delle compresse

Le compresse sono di norma cilindri solidi regolari con superfici di base piane o convesse e con i bordi che possono essere smussati. In base al tipo di superficie possono essere piatte o bombate. Possono avere le linee di rottura che servono per dire se una compressa è o meno divisibile. Possono avere un simbolo o altri marchi. Spesso le compresse, soprattutto se sono abbastanza grandi, hanno sulla superficie il nome del medicinale.



Le compresse che si ottengono per compressione e che non sono rivestite sono le compresse semplici, e sono una forma farmaceutica finita. Le compresse invece che diventano una forma farmaceutica finita solo dopo rivestimento sono le compresse rivestite. Possono avere tante dimensioni e di conseguenza pesi diversi, per esempio ci sono quelle da 45/50 mg che sono quelle più piccole. Una compressa da 2500 mg sarà sicuramente una che deve essere disciolta prima della somministrazione, il massimo è intorno agli 800 mg (da ingoiare). In base alla forma si distinguono: compresse cilindriche, oblunghe bombate o a losanga bombate. Le compresse che sono semplici possono avere tutte le forme e tutte le superfici. Invece le compresse che sono nuclei perché successivamente devono essere rivestite, o filmate o confettate non devono avere la superficie piatta, devono essere bombate, rotonde. Questo perché, se la compressa è piatta, nei punti dove c'è lo spigolo a 90 gradi il film non verrà mai uniforme e se la compressa deve avere un rilascio modificato nel tempo, lo spessore del rivestimento deve essere uniforme in tutti i lati, compresi gli angoli.

Compresse per uso orale

La farmacopea italiana distingue varie categorie di compresse per uso orale:

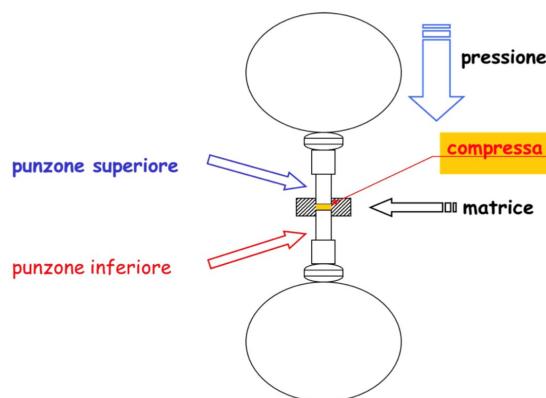
- **Le compresse non rivestite**, che sono semplici, non hanno particolari caratteristiche di rilascio del principio attivo;
- **Le compresse rivestite** che possono essere filmate o confettate;
- **Le compresse effervescenti** che sono quelle che si solubilizzano in acqua e sviluppano CO₂;

- **Le compresse solubili e dispersibili** sono entrambe compresse che vanno messe in acqua prima di essere somministrate. Nelle solubili il principio attivo si solubilizza e si ottiene una soluzione. Nelle dispersibili il principio attivo si disperde, ottenendo una sospensione e questo dipende dalle caratteristiche dell'attivo;
- **Le compresse orodispersibili**, che si disperdoni in bocca;
- **Le compresse a rilascio modificato**;
- **Le compresse gastroresistenti** resistono alla acidità dello stomaco e rilasciano nell'intestino;
- **Le compresse da utilizzare in cavità buccale.** Rispetto a quelle orodispersibili, la differenza è che queste devono agire in cavità buccale. Invece le orodispersibili si solubilizzano in bocca e poi si deglutisce.

MACCHINE COMPRIMITRICI

Le macchine comprimitrici vengono utilizzate per la produzione di compresse e ne conosciamo 2 tipi:
1- **Alternative**: usate sia per produzioni su piccola scala, sia dalle industrie farmaceutiche nella fase di studio e sviluppo di una nuova compressa.

2- **Rotative**: usate a livello industriale per la produzione industriale



Entrambi sono costituite da alcune parti principali:

- **Tramoggia di caricamento**: nella quale viene inserita la polvere o granulato che verrà poi trasformata in compressa
- **Matrice e due punzoni**: la matrice è uno stampo metallico, all'interno del quale si muovono i punzoni. La matrice è un cilindro cavo di acciaio inox la cui forma e dimensione dà la forma e dimensione della compressa (anche se la dimensione della compressa, cioè il peso, non dipende solo dalla forma della matrice, ma anche dalla posizione del punzone inferiore). La posizione del punzone inferiore serve anche per delimitare il volume della matrice e quindi di conseguenza il peso della compressa.

Nelle comprimitrici alternative solo il punzone superiore è attivo ed esercita la forza, mentre nelle rotative entrambi esercitano la forza che è necessaria per ottenere la compressa.

Se i punzoni sono piatti, otterremo una compressa piatta; se sono bombati anche le compresse saranno bombate.

Le dimensioni della compressa, quindi, dipendono sia dal volume della matrice, sia dalla posizione dei punzoni, sia dalle caratteristiche del materiale che viene compresso.

COMPRIMITRICE ALTERNATIVA

- Si chiamano così perché per poter iniziare il ciclo di produzione della nuova compressa deve essere terminato il ciclo della compressa precedente; per questo si dice che operano in maniera discontinua (a differenza delle altre che operano in maniera continua).
- Solo il punzone superiore esercita la forza necessaria per ottenere la compressa.

- Ha una bassa resa oraria: nell'arco di un'ora viene prodotto un basso numero di compresse. Infatti, viene usata solo per la produzione su piccola scala o per lo studio di una nuova formulazione.
- La posizione del punzone inferiore delimita il volume di sostanza che può essere inserita.

Il processo di compressione avviene in varie fasi:

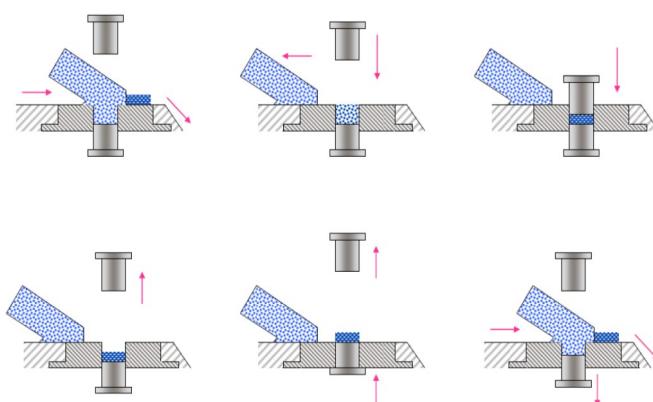
- 1) Riempimento della matrice
- 2) Eliminazione materiale in eccesso
- 3) Compressione
- 4) Risalita del punzone superiore
- 5) Espulsione della compressa

Il riempimento della matrice avviene grazie al movimento della scarpa (parte finale della tramoggia di caricamento) che sposta la compressa prodotta dal ciclo precedente e contemporaneamente avviene il riempimento della matrice. Dopo di che la scarpa torna indietro e il punzone superiore inizia a scendere fino al punto deciso (è infatti l'operatore che regola la discesa del punzone e in base al punto di discesa cambierà la forza che il punzone eserciterà determinando varie caratteristiche della compressa, ad esempio la durezza).

Successivamente se il materiale è comprimibile, il punzone superiore risale verso l'alto.

Infine, anche il punzone inferiore sale verso l'alto per espellere la compressa.

Comprimitrice alternata a punzone singolo



REGOLAZIONE

L'operatore regola la posizione dei vari punzoni, quindi decidere fino a che punto devono arrivare.

1. **Punzone inferiore:** la regolazione della sua posizione inferiore determina il volume della matrice, quindi la quantità di materiale che riempie la matrice e indirettamente il peso della compressa. Il riempimento è volumetrico: il peso della compressa dipende anche dalle caratteristiche del materiale. Quando risale verso l'alto deve essere al livello della matrice per far espellere la compressa senza romperla.
2. **Punzone superiore:** la sua penetrazione nella matrice determina forza di compressione esercitata sul materiale; quindi, determina tutti i parametri che dipendono dalla forza (durezza, spessore). Maggiore è la forza di compressione, minore sarà lo spessore. Maggiore è la forza di compressione, maggiore sarà la durezza.

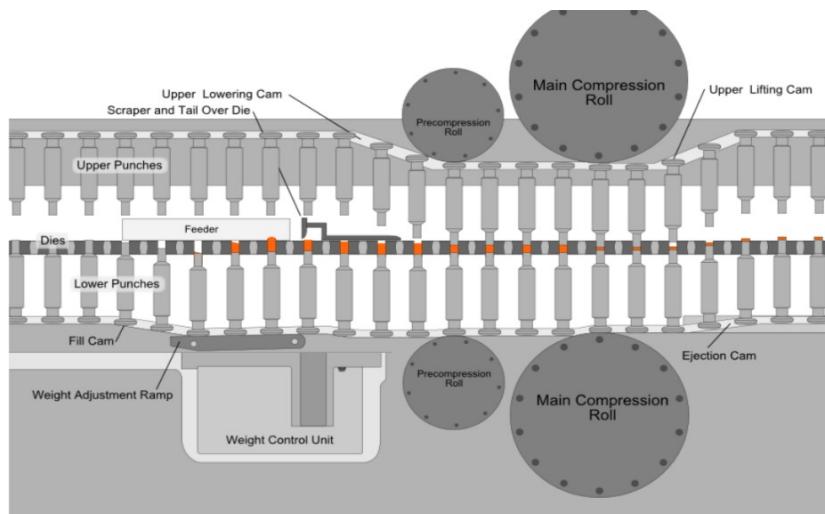
COMPRIMITRICE ROTATIVA:

- Si chiama rotativa perché produce di continuo: ci sono tante coppie matrice-punzoni e in ogni coppia avviene una parte diversa del ciclo di compressione
- La tramoggia di caricamento è **fissa** e sotto ruota il disco (tamburo) a cui sono fissati matrici e punzoni.
- I punzoni sono **entrambi attivi**
- La compressione è causata dal fatto che i due punzoni passano tra due rulli che li obbligano ad avvicinarsi tra loro.
- In alcune comprimitrici rotative si ha una fase di **precompressione** (applicazione di una pressione inferiore a quella della compressione), nella quale si ha l'eliminazione dell'aria dal materiale; ciò determina compresse con densità più omogenea.

Le matrici vengono riempite in eccesso, ma è presente una lama che toglie la polvere in eccesso: c'è un sistema di controllo del peso.

Dopo la fase di compressione, i punzoni si rialzano e le compresse sono formate.

La fase di espulsione avviene come nella alternativa: il punzone inferiore sale e fa uscire la compressa.



Quindi, le principali **differenze** rispetto ad alternative sono:

- Le varie fasi del ciclo avvengono contemporaneamente: non ci sono tempi morti.
- Il riempimento della matrice avviene inizialmente in eccesso, quindi si ha il controllo del peso ed infine la riduzione della matrice al valore desiderato, con una lama che elimina il materiale in eccesso: ciò consente un riempimento più omogeneo di tutte le matrici.
- Entrambi i punzoni (superiore ed inferiore) sono attivi, cioè esercitano la pressione su entrambe le facce della compressa; ciò permette di ottenere compresse di durezza più omogenea.
- Il numero di punzoni è molto elevato; questo, insieme al fatto che il ciclo è continuo, permette di raggiungere un'elevata produzione (fino a quasi 1 milione di compresse/ora)

Fisica della compressione

Si forma una compressa quando, in seguito alla rimozione della forza applicata, le particelle di polvere (o granulato) restano coese.

Si parte da particelle di polvere (o granulato) che sono all'interno di uno spazio chiuso come la matrice. Se viene applicata una forza il materiale si assesta, riduce il suo volume.

Se si aumenta la forza di compressione è possibile andare incontro a:

- **Deformazione** – ne esistono di due tipi:
 - plastica: le particelle restano coese e deformate perché si sono formati dei legami tra le particelle
 - elastica: quando la forza viene rimossa le particelle tornano alla loro forma originale; quindi, non viene ottenuta la compressaQuindi, per ottenere una compressa è necessario avere la formazione di legami tra le particelle e il materiale deve avere un comportamento plastico molto accentuato, anche se una percentuale di elasticità c'è sempre ma deve essere minima.
- **Frammentazione** = riduzione delle dimensioni delle particelle. Le particelle rimangono coese, quindi la frammentazione può portare alla produzione della compressa ma è meno frequente.

Tutti i materiali hanno un comportamento elastico, ma se viene superato il limite elastico del materiale abbiamo il comportamento plastico. I materiali comprimibili sono quelli che hanno un basso limite elastico, così è possibile comprimerne senza usare forze troppo potenti.

I legami che si possono formare tra le particelle sono:

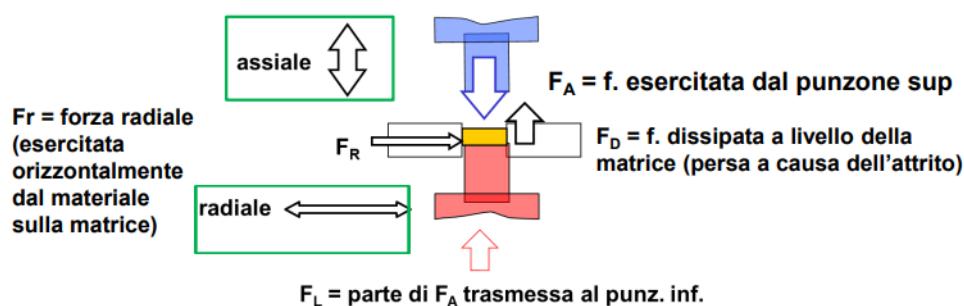
- Forze di attrazione (elettrostatiche ma soprattutto forze di Van der Waals) tra le particelle che durante il processo si avvicinano molto tra loro. Queste forze raggiungono il valore massimo a distanze inferiori al micrometro (**saldatura a freddo**).
- Formazione di ponti solidi: a causa della elevata pressione si ha fusione parziale delle polveri nei punti di contatto (perché c'è stato un aumento della temperatura). Al cessare della pressione si ha abbassamento della temperatura e i ponti cristallizzano (**saldatura a caldo**). I punti di contatto si chiamano punti asperitici.

FISICA della COMPRESSIONE

B) Misura di tutte le forze coinvolte nel processo di compressione

Per misurare tutte le forze coinvolte nel processo di compressione si usano le comprimitrici alternative, equipaggiate con **sensori** che si trovano sul punzone superiore, inferiore e sulla matrice, in grado di misurare tutte le forze coinvolte.

Non tutte le comprimitrici alternative sono dotate di sensori, ma quelle utilizzate dalle industrie farmaceutiche ne sono dotate, poiché servono per studiare ciò che succede durante la compressione.



Durante la compressione, si hanno due tipi di forze: **assiali (F_A , F_D e F_L)**
radiali (Fr)

Le forze coinvolte si suddividono in:

1. Forze assiali (verticali)
2. Forze radiali (orizzontali)

Nella comprimitrice alternativa la forza esercitata dal punzone attivo, ovvero quello superiore, che esercita effettivamente una forza, viene chiamata F_A .

In base alle caratteristiche del materiale, una parte rilevante della forza F_A verrà trasmessa al punzone inferiore; La parte della forza esercitata dal punzone superiore che viene trasmessa dal punzone inferiore viene chiamata F_L .

A seconda delle caratteristiche, delle proprietà del materiale che si trova all'interno della matrice, una parte della forza viene dissipata a livello della matrice, viene chiamata F_D forza dissipata.

- F_A , F_B ed F_D sono forze assiali.

La compressa esercita poi una forza sulle pareti della matrice, forza radiale F_r , forza esercitata dal materiale presente all'interno della matrice sulla matrice stessa.

F_A = forza esercitata dal punzone superiore

Fr = forza radiale (esercitata orizzontalmente dal materiale sulla matrice)

F_D = forza dissipata a livello della matrice (persa a causa dell'attrito)

F_L = parte di F_A trasmessa al punzone inferiore

$$R = F_L/F_A = \text{coefficiente dell'efficienza del lubrificante}$$

Se $F_A = F_L \Rightarrow R = 1$	R tra 0,98 - 1	sistema con ottima lubrificazione
	$R < 0,8$	sistema non lubrificato

I parametri che ci interessano delle forze sono:

1. R: coefficiente dell'efficienza del lubrificante = rapporto tra la forza trasmessa al punzone inferiore e la forza esercitata dal punzone superiore

Caso ideale: non si ha nessuna forza dissipata $F_A=FL=1$ rapporto che si ha quando il sistema ha lubrificazione massima, non bisogna aggiungere ulteriore quantità di lubrificante.

Se $R<0.8$ indica un sistema non lubrificato, non è possibile ottenere una compressa che presenta un $R<0.8$, perché la forza che deve esercitare il punzone inferiore nel passaggio successivo di espulsione della compressa sarebbe troppo alta.

È necessario ottenere un R compreso tra 0.98 e 1, se si ricava un R più basso significa che il sistema non è sufficientemente lubrificato ed è necessario aggiungere lubrificante.

Esempio: effetto di lubrificante e disaggregante sul profilo di dissoluzione di una compressa

FIG. 71 - Profili di dissoluzione della caffina da compresse a base di α -lattosio monoidrato non lubrificate (○) e lubrificate con lo 0,5% di Mg stearato (●) (forza di compressione: 20 kN)

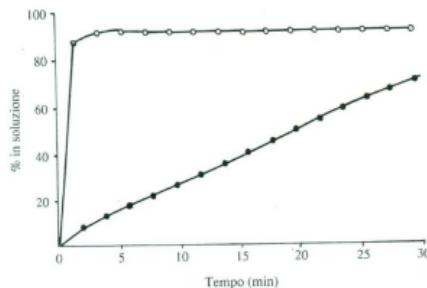
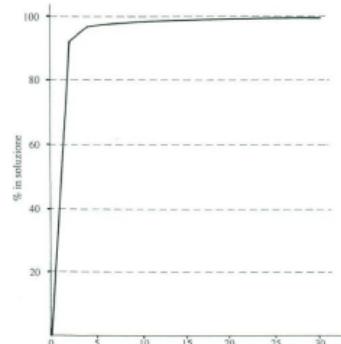


FIG. 72 - Profilo di dissoluzione di caffina da compresse a base di α -lattosio monoidrato, lubrificate con lo 0,5% di Mg stearato in presenza del 4% di disaggregante (forza di compressione: 20 kN)



Si ha un sistema con una certa risoluzione, ma con coefficiente di lubrificazione non ottimale; è stato necessario aggiungere 0.5% di stearato. L'aggiunta del lubrificante, con ottima capacità lubrificante (lipofili) ha un effetto negativo sulla liberazione del principio attivo. Non è facile ottenere la formulazione ottimale di una compressa. Si ha un compromesso tra un aspetto e l'altro.

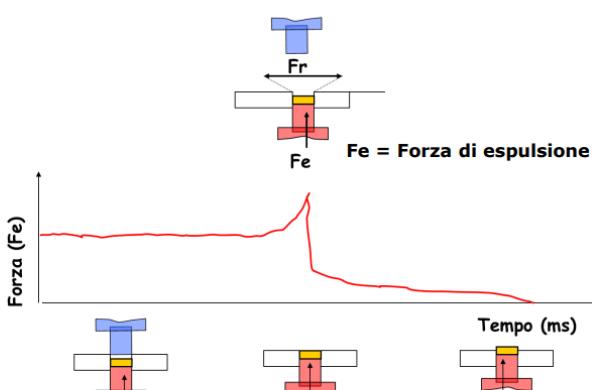
2. Parametro è $F_A=FL+F_D$

$$F_A = F_L + F_D \quad F_D = \mu F_R \quad \mu = \text{coefficiente d'attrito (o di frizione)}$$

Il coefficiente d'attrito è proporzionale all'efficienza del lubrificante.

→ Queste sono le forze in gioco durante il processo di compressione.

Forze durante la fase di espulsione



Le forze radiali e di frizione lungo la matrice determinano Fe , cioè la forza necessaria all'espulsione della compressa dalla matrice. Se è troppo elevata, si ha la rottura della compressa.

Il lubrificante provoca un calo di F_r e quindi anche di Fe .

La fase di espulsione è l'ultima fase della produzione della compressa, adesso il punzone inferiore diventa attivo, si ha una forza esercitata dal punzone inferiore: forza necessaria per far uscire la compressa dalla matrice F_e .

Le forze radiali lungo la matrice influenzano la forza di espulsione, maggiore è la forza radiale maggiore è la forza di espulsione. Se si ha una forza troppo elevata però si rompe la compressa.
Il lubrificante fa diminuire la forza radiale e di conseguenza anche la forza di espulsione della compressa.
Gli studi delle varie forze servono per capire l'efficienza del lubrificante.

C) Energia coinvolta nel processo di compressione: Curve forza-spostamento

È importante capire il comportamento **plastico ed elastico** del materiale all'interno della matrice.

Le comprimitrici alternative, oltre ad avere i sensori per misurare le forze, presentano altri sensori che misurano lo spostamento, ovvero il movimento dei punzoni, necessarie per ricavare le curve forza/spostamento.

Nel momento in cui si applica la forza del punzone superiore, il punzone scende, si osservano poi i due comportamenti estremi, in cui si ha il materiale completamente plastico o completamente elastico.

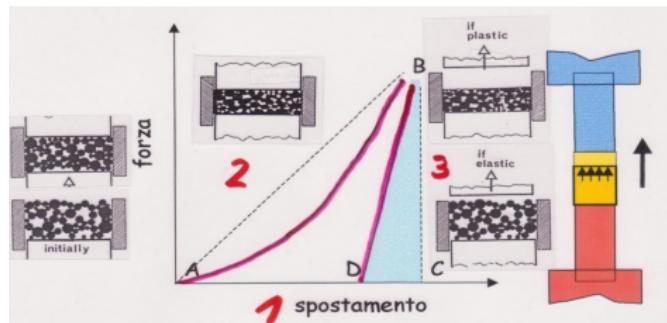
1. Materiale completamente plastico: nel momento in cui il punzone superiore risale, la compressa non si sposta, le dimensioni rimangono inalterate; si dice che non restituisce nessuna forza al punzone superiore che sale.
2. Materiale completamente elastico: nel momento in cui risale il punzone superiore, la compressa riacquista le stesse dimensioni che aveva all'inizio; si ha un'espansione del materiale che restituisce al punzone superiore la forza.

Graficamente il materiale completamente elastico, nel momento in cui si applica la forza e si ha lo spostamento da A a B seguendo la linea tratteggiata, nel momento in cui forza viene rimossa, si ritorna da B ad A esattamente sulla stessa linea tratteggiata → non si ha l'area, il lavoro $L=0$; non si forma la compressa. (grafico pagina successiva)

Se il comportamento del materiale è completamente plastico, l'andata è sempre da A a B, nel momento in cui si rimuove la forza si ha la linea BC, non si ha lo spostamento, il materiale rimane esattamente dov'era.

Nella maggior parte dei casi, si ha sempre un materiale plastico ma con una certa percentuale di elasticità, nel momento in cui si rimuove il punzone la compressa 'sale' ovvero restituisce una parte della forza al punzone superiore, si segue il segmento BD;

Area ABC = lavoro utilizzato per la compressione
Area DBC = lavoro restituito al punzone superiore dall'espansione della compressa (maggiore è la plasticità della sostanza, minore è questa area)



Area ABD= lavoro di compressione.

L'area azzurrina BCD è la percentuale di elasticità del sistema.

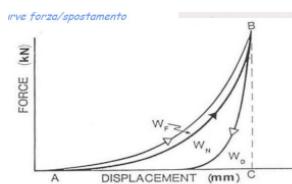
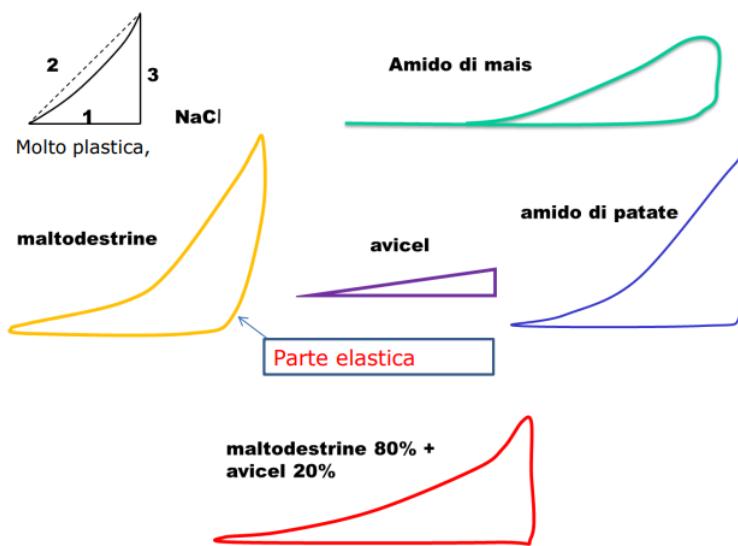


FIG. 4-19. Example of force-displacement (F-D) curve. (△) upper punch force; (▲) lower punch force. The area W_U represents the work done in overcoming friction, while that of area W_L is the elastic deformation energy stored in the tablet during compression. Thus, W_E is the net mechanical energy actually used to form the tablet.

→ curva forza/spostamento di un determinato materiale; la salita non è davvero rettilinea.

Curve forza-spostamento di alcuni materiali



AVICEL: ottimo diluente per compressione diretta, materiale completamente plastico, senza nessun residuo elastico, a differenza di tutti gli altri materiali.

NaCl: può essere compresso senza l'aggiunta di un diluente.

Comportamento della formulazione che contiene il principio attivo, il diluente, il lubrificante, il colorante, il disgregante ecc per capire se il materiale è comprimibile, deve avere caratteristiche plastiche molto elevate, o deve essere in grado di dare frammentazione → queste due tipologie portano alla produzione di una compressa; La deformazione elastica non porta alla produzione della compressa.

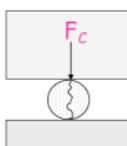
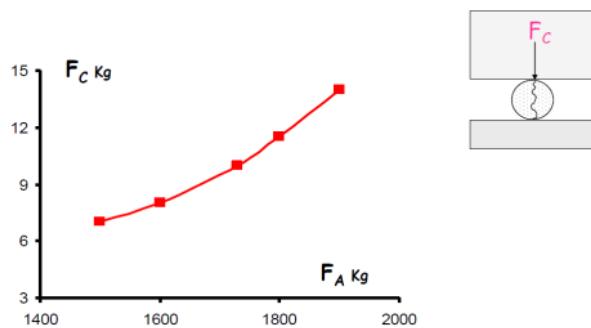
Influenza della forza di compressione (FA) su alcune caratteristiche di una compressa ottenuta in comprimitrice alternativa

È già stato detto che uno dei parametri operativi più importanti è la **forza di compressione**: valutando a livello di comprimitrice alternativa, ma anche nella rotativa, è possibile variare la forza di compressione;

al variare della forza di compressione, a parità di materiale, quindi mantenendo costante la formulazione, variano alcune caratteristiche della compressa, al variare proprio dalla forza esercitata dal punzone superiore FA.

1. **DUREZZA** → ‘resistenza alla rottura’ è la forza che bisogna imprimere alla compressa per romperla; è lo sforzo necessario per rompere la compressa in cui viene applicata una forza sul diametro; la compressa viene inserita in uno strumento chiamato **monsanto**, si applica una certa forza (non si applica la forza sulla parte piatta della compressa ma sul diametro come in figura);

Durezza (crushing strength) F_c misurata come sforzo necessario per rottura diametrale del compatto



(inserire nel blister la compressa).

A livello industriale quantitativi molto elevati di compresse vengono sballottati e quindi è necessario eseguire il maneggiamento senza rompere le compresse.

La durezza è una delle caratteristiche che viene misurata di ciascuna compressa. Dopo aver prodotto una compresse bisogna effettuare dei test per verificare le sue caratteristiche.

Aumentando la forza di compressione, aumenta la durezza della compressa.

È importante avere compresse con una certa durezza perché, se fosse troppo bassa, appena si tocca si rompe, inoltre la compressa non ha una **resistenza meccanica** sufficiente per poter poi subire tutti i processi che seguono; es confezionamento primario di una compressa

2. POROSITA' → rapporto tra il volume degli spazi vuoti e il volume totale della compressa.

Maggiore è la durezza della compressa, maggiore è la forza di compressione F_A , e quindi diminuisce la porosità della compressa, vi sono degli spazi vuoti tra una particella e l'altra.

Nella grafico a sx si osserva come varia la porosità di una compressa in % al variare della forza di compressione F_A → inizialmente diminuisce rapidamente e poi diminuisce più lentamente.

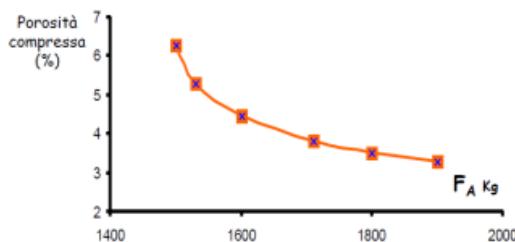
3. TEMPO DI DISGREGAZIONE → è il tempo che impiega la compressa inserita in un'apposita apparecchiatura per disaggregarsi (min).

La disgregazione avviene prima della liberazione del principio attivo; diminuisce la porosità all'aumentare della forza di compressione, e aumenta il tempo di disgregazione.

Perché se si ha una bassa porosità, e quindi pochi spazi vuoti, si ha meno possibilità di entrata dell'acqua.

→ La forza di compressione va studiata in maniera tale da essere sufficiente per ottenere una compressa con una certa durezza, e quindi resistenza meccanica che fa sì che poi possa essere inserita in un blister, ma la durezza non deve essere troppo alta poiché influenzerebbe negativamente la liberazione del principio attivo.

Porosità rapporto tra il volume degli spazi vuoti e il volume totale della compressa Tempo di disgregazione



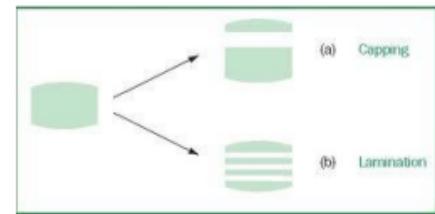
Possibili inconvenienti durante la produzione di compresse

→ possibili difetti durante la produzione di compresse se il materiale non ha ottime caratteristiche di comprimibilità.

1) Decalottamento (capping) o laminazione (lamination) delle compresse:

la compressa che si è formata, subito o dopo un periodo di tempo, presenta dei difetti; è la separazione generale della compressa in strati;

- capping: si stacca la parte superiore, bombata, della compressa
- lamination: si formano più strati.



Immaginando la compressa come la formazione più strati uno sull'altro uniti da legami; in ogni strato di polvere si formano dei legami, ma tra uno strato e l'altro i legami che si formano non sono sufficientemente forti e subito, o dopo un periodo di tempo i legami si rompono.

A) È un problema che si può avere con polveri con caratteristiche elastiche, quindi non comprimibili bene. Le forze di compressione esercitate sulle facce della compressa non vengono trasmesse in maniera uniforme all'interno.

- scarsa coesione della miscela → aumentare la quantità di legante o aggiungere un legante a secco (PVP)
- miscela troppo secca → aumentare contenuto umidità del granulato.

Può essere dovuto al fatto che se la compressa è stata ottenuta per compressione diretta, la miscela non dà coesione;

Se si sta comprimendo un granulato ottenuto per granulazione a rilento, una delle cause può essere un eccessivo essiccamiento del granulato; si può lasciare un minimo di umidità residua di acqua all'interno del granulato, al termine del processo di granulazione, può aiutare ad evitare questo problema. Ma l'acqua residua che rimane all'interno potrebbe anche degradare il principio attivo; bisogna trovare un bilanciamento tra i due.

B) Altra causa può essere la presenza di aria all'interno della polvere (o più spesso del granulato) da comprimere.

Uno dei motivi per cui le comprimitrici rotative hanno la fase di precompressione che serve ad eliminare l'aria. C) Inoltre, questo difetto può essere causato da parametri operativi non ottimali, ad esempio una forza di compressione troppo alta o una velocità di compressione troppo elevata.

La velocità di compressione: i rulli presenti nelle comprimitrici rotative possono variare la velocità di rotazione, più veloci sono più ne producono, ma come effetto negativo si possono ottenere dei difetti nelle compresse.

2) Adesione ai punzoni o alla matrice

Le cause possono essere:

- scarsa lubrificazione → aumentare quantità del lubrificante o sostituire il lubrificante
- eccessiva umidità del granulato → ulteriore essiccamiento
- Un granulato umido ci può aiutare ad eliminare il decalottamento o laminazione, ma se è eccessivamente umido si ha l'adesione alle pareti della comprimitrice.

3) Non uniformità di peso delle compresse:

La causa può essere una scarsa scorrevolezza della miscela, quindi può essere risolta con:

- aggiunta glidante: aggiungere eccipiente che aumenti la scorrevolezza, talco o silice colloidale;
- diminuire umidità del granulato: granulato umido scorre peggio;
- ridurre dimensioni del granulato: per favorire la scorrevolezza.

La scorrevolezza ottimale per ogni materiale si ha ad un determinato range dimensionale.

- Scorrevole e comprimibile.

Brevi cenni sul RIVESTIMENTO delle compresse

Per motivi diversi, le compresse possono essere **rivestite**.

In questo caso le compresse che devono subire il processo di rivestimento si chiamano **nuclei**.

Il rivestimento viene effettuato quasi esclusivamente dalle industrie farmaceutiche (vedi fabbricazione industriale dei medicinali).

Può essere di due tipi:

1) Confettatura (sugar coating): con materiali zuccherini, con processo di confettatura in cui si ottengono i confetti; in inglese sugar coating

2) Filmatura (film coating): rivestimento con il film, polimeri con caratteristiche di solubilità dei vari pH diversi in base al tipo di filmatura; la filmatura può essere fatta per colorare le compresse (filmatura cosmetica), per mascherare saperi sgradevoli del principio attivo , in questi due casi si utilizza un polimero solubile in acqua in tutti i pH; o per compresse gastroresistenti si utilizza un polimero solubile in acqua, insolubile a pH acido e solubile a pH neutro-basico; o per ottenere una compressa a rilascio prolungato nel tempo si utilizza un polimero insolubile a tutti i pH dell'acqua ma permeabile all'acqua, e quindi l'acqua entra e solubilizza e poco alla volta esce il principio attivo.

Le apparecchiature più usate per il rivestimento si chiamano **bassine**: simili a lavatrici, che ruotano, con un cestello, con il paniere forato o non forato, in rotazione, e con un sistema di mugello, (come nel letto fluido) che spruzza la soluzione che deve rivestire.

Anche le compresse che devono essere rivestite devono avere una certa resistenza altrimenti si rompono durante il processo.

CARATTERIZZAZIONE E CONTROLLI TECNOLOGICI SULLE FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI

I test di controllo e i test di caratterizzazione differiscono per la diversa finalità.

- Si parla di **controllo** quando andiamo a verificare la qualità del medicinale in accordo con la normativa di riferimento (Farmacopea). Il test di controllo di qualità di un farmaco fa parte di tutta una serie di procedure che l'industria farmaceutica deve garantire per dare l'assicurazione della qualità. Il controllo di qualità da solo non basta, devono esserci altre procedure.
- Si parla di **caratterizzazione** quando facciamo dei test per fornirci indicazioni e informazioni durante la **fase di sviluppo** di un farmaco (quali apparecchiature usare, parametri impiegati per la scelta di quella forma farmaceutica anziché un'altra ecc.).



Saggi tecnologici sulle polveri

Le polveri come forma farmaceutica finita per uso orale sono poco usate, si preferiscono inserirle in capsule.

La caratterizzazione viene effettuata con:

- **densità**
- **porosità**
- **area superficiale specifica**
- **scorrimento**

Il controllo viene effettuato con:

- **finezza** (analisi dimensionale): setacciatura, tecniche microscopiche, diffattometria laser, ecc.
- **uniformità di massa**
- **uniformità di contenuto**

Saggi tecnologici sui granulati

I granulati come forma farmaceutica finita possono essere a dose unica o multidose. I controlli sono diversi a seconda della tipologia di granulato:

1. Granulati effervescenti: sono preparati per essere discolti o dispersi in acqua prima della somministrazione. Sviluppano anidride carbonica. Sono confezionati in contenitori che proteggono dall'umidità.
2. Granulati rivestiti
3. Granulati a rilascio modificato: possono essere sia rivestiti che non rivestiti. Comprendono i granulati a rilascio prolungato e ritardato.
4. Granulati gastroresistenti: sono granulati a rilascio ritardato preparati in modo da resistere al fluido gastrico ed a rilasciare il o i loro principi attivi nel fluido intestinale.

I test da effettuare sui granulati sono:

- **dimensioni**
- **densità**
- **scorrimento**
- **uniformità delle unità di dosaggio**, che può essere dimostrata:
 - con l'uniformità di massa a dose unica
 - con l'uniformità di contenuto a dose unica
- **tempo di dissoluzione**
- **test di dissoluzione**

Inoltre, per i granulati prodotti mediante wet granulation è importante determinare **l'umidità residua** o LOD.

Umidità residua (moisture content o loss on drying LOD)

L'umidità residua va ad influenzare la stabilità della forma farmaceutica: in generale minore è l'umidità residua maggiore è la stabilità. Ma l'umidità residua è importante anche per la lavorabilità e scorrevolezza quindi per ogni granulato dobbiamo trovare il suo valore ottimale.

La possiamo misurare determinando due parametri:

- **contenuto di umidità**: si determina mediante TGA (analisi termogravimetrica). È una delle tecniche di analisi termica, che sono un insieme di tecniche nelle quali si va a misurare la variazione di una proprietà del campione al variare della temperatura. In particolare, la TGA misura la variazione di massa del campione al variare della temperatura. Per cui riscaldiamo il campione da temperatura ambiente fino a 150°C e vediamo se è presente una perdita di peso: questo ci dà un valore che corrisponde all'acqua presente.
- **perdita all'essiccamiento** (loss on drying LOD): si determina mediante bilancia termica. In questo caso la bilancia termica è fissa e non presenta differenze di temperatura.

Normalmente sono ottimali valori di umidità residua inferiori al 3%.

Saggi tecnologici sulle capsule

Le capsule sono preparazioni solide con involucri duri o molli di varie forme e capacità, contenenti usualmente una dose unica di principio attivo. Sono destinate alla somministrazione orale.

I saggi sono:

- **uniformità delle unità di dosaggio**
 - uniformità di massa a dose unica
 - uniformità di contenuto a dose unica
- **tempo di disaggregazione**
- **test di dissoluzione**

Saggi tecnologici sulle compresse

Sono di vari tipi, quindi i test di disaggregazione e dissoluzione saranno diversi perché hanno criteri diversi (devo dimostrare che una compressa gastroresistente sia effettivamente gastroresistente, ciò non devo farlo per un'altra compressa a caso).

- **uniformità delle unità di dosaggio**
 - uniformità di massa a dose unica
 - uniformità di contenuto a dose unica
- **friabilità delle compresse non rivestite**

- **resistenza alla rottura delle compresse** (durezza)
- **tempo di disaggregazione**
- **test di dissoluzione**

Uniformità delle unità di dosaggio

1) Uniformità delle unità di dosaggio

Tabella 2.9.40.-1. *Applicazione alle diverse forme farmaceutiche dei saggi di uniformità di contenuto (UC) e di variazione di massa (VM)*

Forma farmaceutica	Tipo	Sotto tipo	Quantità e proporzione di principio attivo	
			$\geq 25 \text{ mg e}$ $\geq 25 \text{ per cento}$	$< 25 \text{ mg o}$ $< 25 \text{ per cento}$
Compresse	non rivestite		VM	UC
	rivestite	Rivestite con film	VM	UC
		altre	UC	UC
Capsule	rigide		VM	UC
	molli	Sospensioni, emulsioni, gel	UC	UC
		Soluzioni	VM	VM

Come abbiamo visto, è un test che si applica a tutte le forme farmaceutiche solide a dose unica. Esso deve dimostrare che tutti i farmaci contengano la stessa quantità di principio attivo, che è quella dichiarata in etichetta sulla confezione.

Il capitolo della Farmacopea dove è riportato questo test si dice che è un **capitolo generale armonizzato**: ciò vuol dire che un ente chiamato ICH (*International Conference on Harmonisation*), che raggruppa l'Unione Europea, Giappone e USA, ha deciso che questo test è scritto esattamente allo stesso modo in tutte e tre i posti.

L'uniformità delle unità di dosaggio può essere dimostrata con:

- la **variazione di massa**: occorre semplicemente pesare le forme farmaceutiche
- l'**uniformità di contenuto**: occorre dimostrare con un metodo analitico idoneo e validato, prelevando un certo numero di campioni, che essi abbiano la stessa quantità di principio attivo, o meglio entro i limiti accettabili.
- Per le **compresse non rivestite** posso utilizzare due controlli diversi a seconda del quantitativo di principio attivo.
 - Se il principio attivo supera i 25mg e contemporaneamente supera il 25% del peso totale della compressa posso utilizzare la variazione di massa
 - Se il principio attivo è minore di 25mg o è minore del 25% del peso totale della compressa devo per forza determinare sperimentalmente l'uniformità di contenuto.

Perché? Perché questo è un problema di miscelazione. Se il quantitativo è tanto in assoluto è più semplice avere una miscela omogenea, mentre se è poco basta una piccola differenza di miscelazione tra una e l'altra per non avere più uniformità di contenuto.

- Per le **compresse rivestite** troviamo due sottotipi:
 - o rivestite con film, la filmatura aggiunge un piccolo strato di polimeri sopra la compressa quindi l'incremento di peso tra nucleo e compressa è basso, per cui si hanno gli stessi criteri di controlli di una compressa non rivestita
 - o confetti, la confettatura aggiunge tanti strati zuccherini quindi la differenza di peso tra nucleo e compressa confettata è molto alta, per cui si ha uniformità di contenuto obbligatorio qualunque sia il quantitativo di principio attivo e qualunque sia la percentuale di principio attivo.
- Per le **capsule rigide** ricadiamo nel caso delle compresse non rivestite
- Per le **capsule molli** troviamo due tipi:
 - o quelle che contengono una sospensione, emulsione o gel, si ha uniformità di contenuto in tutti i casi
 - o quelle che contengono una soluzione, si ha variazione di massa in tutti i casi, perché è chiaro che non si hanno problemi di miscelazione in questo caso.

Uniformità di massa

Si prelevano 20 unità a caso dallo stesso lotto, si pesano e si determina la massa media. A seconda della forma farmaceutica la Farmacopea dice che non più di due unità possono presentare uno scarto rispetto alla media superiore alla percentuale riportata in tabella, mentre nessuna unità può presentare uno scarto superiore al doppio di questa percentuale.

Nel caso di compresse, questo saggio fornisce indicazioni sulla comprimitrice e sulle caratteristiche della polvere che è stata compressa; infatti deviazioni delle compresse dal peso medio possono dipendere da:

- 1) spostamento del punzone inferiore, che causa una variazione del volume della matrice.
- 2) bassa scorrevolezza della polvere
- 3) alta differenza tra volume al versamento e quello allo scuotimento della polvere.

Se la quantità e la % di API nella f.f. considerata è abbastanza alta, la FU ritiene che l'uniformità di peso indichi anche uniformità di contenuto (si suppone che la miscelazione si buona) e quindi l'uniformità di massa è sufficiente.

Se invece la % o la quantità di p.a. è molto bassa, invece della uniformità di massa è **necessario eseguire il saggio della uniformità di contenuto**.

Forma farmaceutica	Massa media	Deviazione percentuale
Compresse (non rivestite e rivestite con film)	80 mg o meno	10
	Più di 80 mg e meno di 250 mg	7,5
	250 mg o più	5
Capsule, granulati (non rivestiti, a dose unica) e polveri (a dose unica)	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5
Polveri per preparazioni per 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

(*) Quando la massa media è uguale o inferiore a 40 mg non si applica il saggio per l'uniformità di massa, ma il saggio per l'uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica (2.9.6).

Uniformità di contenuto

In generale si prelevano 30 (10+20) unità [inizialmente si fa su 10, se non rientrano si fa su altre 20] a caso dal lotto e si determina con un metodo analitico idoneo e convalidato il contenuto di principio attivo in ciascuna di essa. Poi a seconda della forma farmaceutica questa deve rispettare un saggio diverso:

- nel caso delle compresse devono soddisfare il saggio A: non più di un campione può avere un contenuto di principio attivo al di fuori dei limiti compresi da 85 e 115% del dichiarato in etichetta. Nessuno deve avere un contenuto tra 75 e 125%. Si parla di limite stretto (15%) e limite largo (25%).
- nel caso delle polveri e capsule devono soddisfare il saggio B: l'unica differenza è che sono tre campioni e non uno a poter stare nel limite stretto.
- nel caso dei cerotti transdermici devono soddisfare il saggio C.

Lezione di tecnologia farmaceutica #14 del 19/04/2023

Docente: Nadia Passerini

Sbominatore: Raissa Rinauro

Revisore: Marco La Rosa

Friabilità delle compresse non rivestite

Questo test ha lo scopo di verificare che le compresse abbiano caratteristiche tecnologiche idonee per sopportare la manipolazione successiva; l'apparecchio è standard, e bisogna utilizzare quello conforme alla farmacopea.

Il tamburo, in materiale plastico, contiene una specie di lama: all'interno di esso vengono messe le compresse (dopo averle pesate) e poi questo tamburo viene fatto girare (25 giri al minuto per 100 volte).

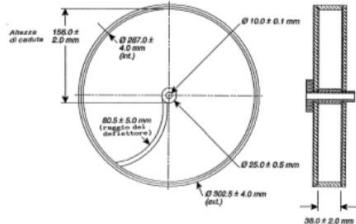


Figura 2.9.7.-1.- Apparecchio per la determinazione della friabilità



Le compresse devono essere pesate prima del test e il numero di compresse varia a seconda del loro peso: per compresse di massa unitaria inferiore o uguale a 650 mg si esegue su un numero di compresse il cui peso totale sia il più vicino possibile a 6,5 g. Per compresse di massa superiore a 650 mg si esegue su 10 compresse. Quindi si setacciano, si pesano, si mettono nell'apparecchio, si fa ruotare e poi si risetaccia e ripesa: la differenza di peso iniziale e finale non deve superare l'1% della massa, altrimenti il test non è superato; in questo caso si ripete altre due volte, si calcola la media tra le 3 prove e se ancora si supera l'1% il lotto non è conforme alla farmacopea e quindi non può essere utilizzato.

Non basta però che il test abbia esito positivo, ci deve essere un responsabile (**persona qualificata**) che guarda tutta la documentazione che riguarda la produzione di quel singolo lotto e si assume la responsabilità di mandarlo in commercio; se il lotto non rientra nelle specifiche esso non può essere messo in commercio. La persona qualificata si assume anche la responsabilità penale, quindi se a qualcuno succede qualcosa dopo aver assunto un medicinale di quel lotto bisogna andare a dimostrare che l'effetto indesiderato non dipenda dalla qualità del medicinale.

Resistenza alla rottura (durezza)



Questo test va a misurare la forza necessaria che si deve applicare alle compresse per provocarne la rottura; può essere effettuato con strumenti molto semplici in cui l'operatore applica la forza oppure con apparecchiature standardizzate. Si mette la compressa tra le ganasce, si gira la vite, si imprime una certa forza e si misura su 10 compresse la forza media necessaria per romperle. I risultati si esprimono come valori medi di durezza minima e durezza massima (in Newton oppure kg); non ci sono specifiche, quindi non ci sono limiti, è l'industria farmaceutica che stabilisce qual è la durezza e tutti i lotti devono rientrare in quel parametro.

Saggio di disaggregazione di compresse e capsule

L'apparecchio è lo stesso sia per compresse che per capsule, cambiano però le specifiche. L'apparecchio descritto in farmacopea è quello presente nell'immagine sulla sinistra, è costituito da un cilindro plastico trasparente all'interno del quale sono presenti 6 cestelli (aperti sopra e con una rete di dimensioni standardizzate sotto). In ciascun cestello viene messa una compressa o capsula e viene poi immerso in becker che contengono il mezzo di disaggregazione (acqua o soluzione tampone a diversi pH, cambia a seconda della tipologia di compressa o capsula); il sistema è termostatato a 37 gradi. Il cestello viene inserito con un movimento dall'alto al basso è l'oscillazione è standardizzata. Se necessario ogni forma farmaceutica viene bloccata con un anello forato plastico (con spessore e forma specificato in farmacopea) che serve ad evitare che essa esca durante l'oscillazione.

A seconda della forma farmaceutica quindi cambia il mezzo di disaggregazione e il tempo nel quale si fa avvenire l'oscillazione dello strumento; le condizioni operative riportate riguardano però solo alcuni tipi di compresse.

Si esegue il saggio impiegando l'apparecchiatura descritta nella FU:

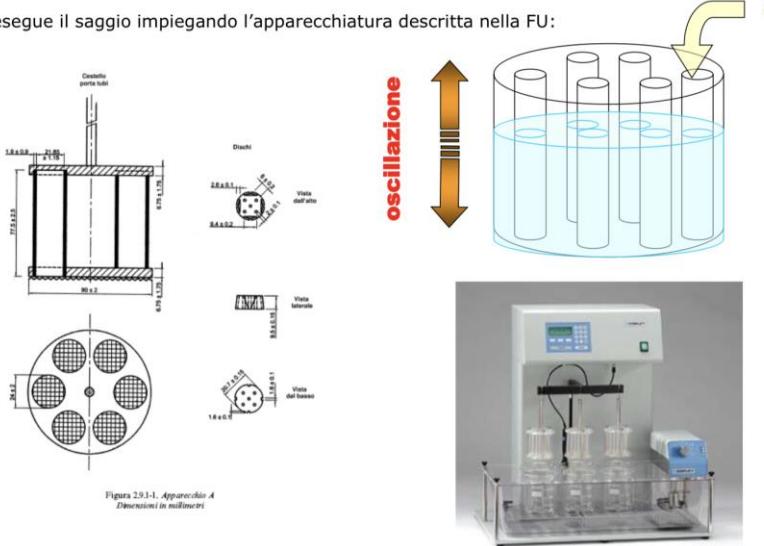


Figura 2.9.1-1. Apparecchio A
Dimensioni in millimetri

- Per le compresse non rivestite, che non devono avere nessuna particolare modalità di rilascio del principio attivo, come mezzo di disaggregazione si usa l'acqua depurata, a 37 gradi, si fa andare lo strumento per 15 minuti e alla fine si va a vedere la presenza di residui nel cestello.
- Per le compresse solubili si usa sempre acqua ma a temperatura ambiente (perché si devono sciogliere nel bicchiere) e per 3 minuti, perché la solubilizzazione deve essere rapida.
- Per compresse rivestite non con film si usa acqua depurata a 37 gradi per 60 minuti, con film 30 minuti.
- Per le compresse gastroresistenti, bisogna dimostrare che siano gastroresistenti, quindi si usa un tampone a pH 1-2 per due ore, e il test ha esito positivo se alla fine delle due ore sono ancora integre; dopo di che le stesse compresse vengono messe in un tampone fosfato a 6-8 e in un'ora devono disgregarsi
- Per le compresse effervescenti, si usa acqua per 5 minuti a temperatura ambiente.

Non si considerano le compresse a rilascio modificato. Nel caso in cui sia previsto il test di dissoluzione, il test di disaggregazione non è previsto.

Le condizioni operative per le capsule invece comprendono l'utilizzo di acqua, in alcuni casi HCl o succo gastrico artificiale (nel caso delle capsule gastroresistenti), se le capsule galleggiano si aggiunge il disco. Se non diversamente giustificato e autorizzato lo strumento si aziona per 30 minuti, questo significa che se si hanno capsule con particolari modalità di rilascio e l'industria farmaceutica utilizza condizioni diverse da quelle normali, sono da giustificare.

Test di dissoluzione

È un test che ci fornisce informazioni su come poi si comporterà la forma farmaceutica una volta assunta dal paziente, quindi può essere utilizzato come test di controllo di qualità e ci dà informazioni sulla riproducibilità dei lotti (perché sono tutti uguali tra di loro). Come controllo di qualità, così come tutti i test, serve sia per attestare di aver prodotto il medicinale che può quindi andare in commercio, sia per fare gli studi di stabilità nel tempo a livello industriale, per dare la validità del medicinale. Esso però anche altre funzioni:

- La volontà di verificare se la forma farmaceutica è effettivamente idonea. L'industria farmaceutica quando va a produrre e sviluppare un medicinale mette in campo diverse formulazioni, quindi si va a fare uno screening tra tutte le varie possibilità per selezionare quella che poi verrà messa in commercio
- Individuare il meccanismo di rilascio: le forme farmaceutiche solide rilasciano il principio attivo con meccanismi diversi (osmotico, diffusivo, di rigonfiamento,...), quindi per andare a vedere qual è il meccanismo prevalente si utilizza questo test
- È l'unico test in vitro che può dare delle indicazioni su come effettivamente il medicinale si comporterà una volta assunto: se viene effettuato in condizioni appropriate è l'unico che ci può predire cosa succederà alla forma farmaceutica
- È l'unico test che per legge può essere utilizzato nel caso delle forme farmaceutiche solide somministrate per via orale per dimostrare che è un medicinale equivalente è effettivamente equivalente al suo "originator".

A seconda della motivazione per cui si sta facendo questo test si tratteranno i dati dal punto di vista matematico in maniera diversa.

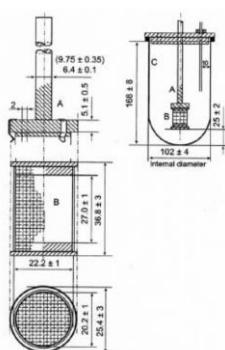
Ci sono diverse apparecchiature e diversi metodi; le apparecchiature, tre su quattro, sono armonizzate (cioè uguali nella farmacopea europea, italiana, americana e giapponese), i metodi possono essere leggermente diversi. Le apparecchiature sulla nostra farmacopea sono quattro, di cui tre armonizzate, che sono:

- Apparecchio a cestello
- Apparecchio a paletta
- Apparecchio a flusso continuo
- Apparecchio a pistone (quello non armonizzato perché la farmacopea giapponese non l'ha accettato, ma nella nostra farmacopea è comunque presente)

I primi due sono costituiti da:

un vessel, cioè recipiente di vetro con la parte finale concava, all'interno del quale viene inserito il mezzo di dissoluzione, il tutto immerso in acqua che ha il compito di termostatare il sistema a 37°C.

Al di sopra c'è un'asta metallica al termine della quale viene avvitato (nel caso dell'apparecchio a cestello, quello più in



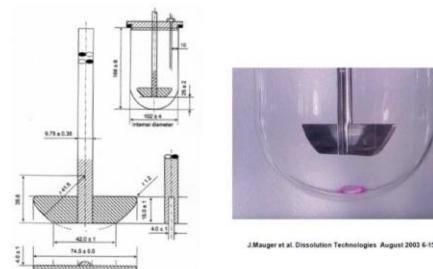
J.Mauger et al. Dissolution Technologies. August 2003 6-15

alto) un cestello rotante che presenta una rete attorno e sotto. All'interno del cestello viene inserita la compressa o capsula.

Il secondo apparecchio è uguale, cambia solo la parte finale, in cui come elemento che mette in agitazione il mezzo di dissoluzione c'è una paletta.

Si inserisce quindi la compressa sul fondo, o all'interno del cestello, immersa nel liquido di dissoluzione appropriato (acqua, tampone) e si fa ruotare andando a prelevare il mezzo di dissoluzione, e con il metodo analitico idoneo si va ad analizzare quanto principio attivo è passato in soluzione. Con questo metodo quindi si ottiene una curva di dissoluzione, che varia molto a seconda della modalità del rilascio di principio attivo. La curva mette la concentrazione di principio attivo (o la percentuale rispetto al totale) in funzione del tempo.

Il terzo apparecchio si chiama a flusso continuo, ed è completamente diverso dai primi due; è costituito da una camera di vetro. Alla base ci sono una serie di palline di vetro che servono a provocare un flusso laminare del mezzo di dissoluzione, che viene spinto da sotto. La forma farmaceutica è fissa, e al di sopra di essa vi è un filtro: il mezzo di dissoluzione entra da sotto, investe la forma farmaceutica ed esce da sopra passando attraverso il filtro. Anche in questo caso si analizza il principio attivo che si è dissolto.



J. Mauger et al. Dissolution Technologies August 2003 6-15

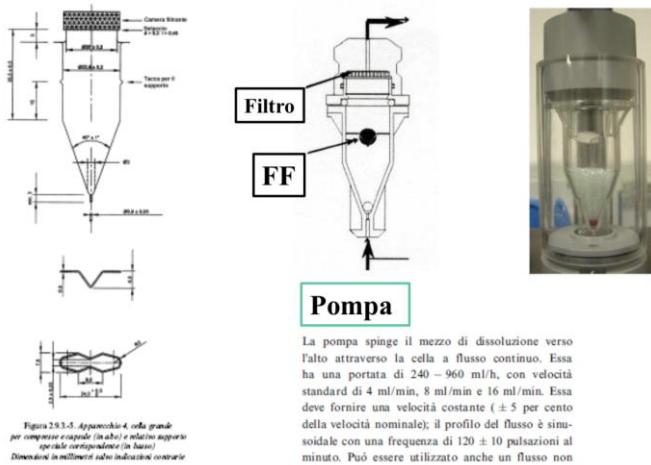


Figura 2.9.3-3. Apparecchio a flusso continuo per compresse e capsule (in alto) e relativo supporto speciale corrispondente (in basso). Dimensioni in millimetri salvo indicazioni contrarie.

La pompa spinge il mezzo di dissoluzione verso l'alto attraverso la cella a flusso continuo. Essa ha una portata di 240 - 960 ml/h, con velocità standard di 4 ml/min, 8 ml/min e 16 ml/min. Essa deve fornire una velocità costante (± 5 per cento della velocità nominale); il profilo del flusso è sinusoidale con una frequenza di 120 ± 10 pulsazioni al minuto. Può essere utilizzato anche un flusso non pulsante.

La prima cosa che bisogna fare quindi è andare a scegliere l'apparecchiatura in base ai loro vantaggi e svantaggi. Quello a cestello ha un vantaggio fondamentale, e cioè che la forma farmaceutica sta lì dentro, quindi è trattenuta in un punto preciso del mezzo di dissoluzione; se abbiamo una forma farmaceutica che tende ad andare verso l'alto o verso il basso (definita **flottante**) utilizzare un'apparecchiatura a basket è conveniente perché rimane al suo interno ed è sempre circondata dal mezzo di dissoluzione. Questo aspetto è ottimale perché all'interno dello stomaco o dell'intestino la forma farmaceutica è completamente immersa nei fluidi, e quindi consente una migliore riproducibilità. Svantaggi: la compressa oltre al principio attivo contiene anche tanti eccipienti, che possono anche essere insolubili, e andando a liberarsi potrebbero intasare la rete; inoltre l'agitazione è sempre inferiore rispetto a quella a paletta.

Paddle (a paletta) rispetto al basket, svantaggi: non si può utilizzare per forme farmaceutiche flottanti, vantaggio: l'agitazione è estesa a tutto il mezzo di dissoluzione, e se si sceglie opportunamente la velocità della paletta si riesce ad ottenere un flusso laminare.

Vantaggi di quello a flusso continuo: il principio attivo si discioglie nel mezzo di dissoluzione bene se la quantità di principio attivo non supera il 10-20% della concentrazione di saturazione (condizione detta di **sink**). Questo perché in vivo man mano che il principio attivo viene liberato dalla forma farmaceutica viene assorbito, qui si ha un volume fisso (di solito 1 litro), bisogna quindi sapere la solubilità del principio attivo, e in particolare se la forma farmaceutica in 1 litro è in condizioni di sink. Il vantaggio dell'apparecchiatura a flusso

continuo è che da sotto arriva sempre un fluido in cui non c'è il principio attivo, quindi si è sicuri di lavorare sempre in condizioni di sink.

Un altro vantaggio è che è facile cambiare il pH nella stessa prova, il che è utile nel caso per esempio delle forme gastroresistenti, perché una volta finito il tempo basta mandare un fluido diverso. Negli altri casi invece bisogna andare a correggere il pH del litro del mezzo già presente.

Svantaggi: il filtro si può intasare sempre a causa della presenza degli eccipienti insolubili.

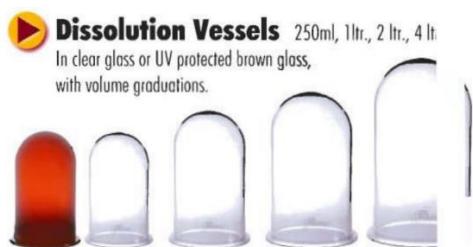
In farmacopea c'è scritto per ciascuna forma farmaceutica che tipo di apparecchiatura bisogna utilizzare e in quali condizioni, però se si sta sviluppando una nuova forma le linee guida dicono di utilizzare come prima scelta o a paletta o a basket (a seconda delle caratteristiche della forma farmaceutica), il sistema a flusso si sceglie se si è in presenza di principi attivi poco solubili, quindi nel caso in cui non si possano garantire con la paletta o col basket le condizioni di sink.

Scelta del metodo

Abbiamo visto che sono presenti nella farmacopea tre apparecchiature utilizzate per la dissoluzione di sostanze solide e che la scelta dell'apparecchiatura deve essere fatta in base alla solubilità e alla quantità di principio attivo contenuta nella forma farmaceutica. La prima scelta è rappresentata dall'apparecchiatura a paletta o a cestello rotante, a seconda che la forma sia rotante o meno, e se con queste apparecchiature non è possibile operare in condizioni di sink si passa all'apparecchiatura a flusso continuo. Oltre all'apparecchiatura bisogna scegliere il metodo da utilizzare nei test di dissoluzione, andremo a vedere i metodi presenti in farmacopea.

Per scelta del metodo si intende che occorre scegliere il **volume del mezzo di dissoluzione**, la **velocità** a cui ruota la paletta o il cestello e il **mezzo di dissoluzione** che deve essere utilizzato.

Volume



Per quanto riguarda il volume normalmente i vessel hanno degli standard da 1L, sono a disposizione, ma cambia l'apparecchiatura, dei vessel di volume maggiore, fino a 4L, che si utilizzano se bisogna fare un test di dissoluzione su una forma farmaceutica che in un litro non è in condizione di Sink quindi, come alternativa al flusso continuo si può utilizzare un vessel con un volume maggiore di mezzo di dissoluzione. Normalmente gli standard sono 900mL, non 1000mL. Il vessel colorato che vediamo nell'immagine, non trasparente, il cui vetro è ambrato, serve per il principio attivo fotosensibile.

Velocità

Il secondo parametro da selezionare è la velocità di rotazione, nel caso della paletta e del cestello rotante o la velocità di flusso nel caso dell'apparecchio a flusso continuo. L'agitazione deve garantire una buona agitazione in tutto il mezzo di dissoluzione, perché se non agitiamo il mezzo il principio attivo che si dissolve va a saturare il mezzo di dissoluzione che è a contatto con la forma farmaceutica e non si può avere diffusione nel resto del mezzo. Quindi, ci deve essere una velocità abbastanza bassa da evitare turbolenze,

ma sufficiente ad assicurare l'omogeneità del fluido di dissoluzione. Normalmente si va da 50 a 100 rpm (rotazione per minuto). Per quanto riguarda il flusso continuo, l'apparecchio nel quale entra il mezzo di dissoluzione dal basso poi esce verso l'alto, non possiamo parlare di velocità di rotazione dato che non c'è nulla che ruota, il parametro da impostare è la velocità di flusso, che normalmente è intorno ai 10-12 mL/min.

Scelta del mezzo

Il mezzo di dissoluzione può essere acqua, soluzione tampone, una soluzione ad un certo pH non tamponata e che cambia a seconda delle caratteristiche della compressa o della capsula di cui stiamo studiando la dissoluzione. I mezzi di dissoluzione consigliati sono:

pH	Mezzo di dissoluzione
pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl, HCl
pH 4,5	Tampone fosfato o acetato
pH 5,5 e pH 5,8	Tampone fosfato o acetato
pH 6,8	Tampone fosfato
pH 7,2 e 7,5	Tampone fosfato

La farmacopea dice esattamente la composizione del tampone fosfato per ottenere il tampone a un determinato pH. In più la farmacopea dice per quanto tempo va utilizzata ogni soluzione o ogni tampone a seconda delle caratteristiche della forma farmaceutica, perché se si ha una forma farmaceutica a rilascio convenzionale si usa un tampone 6,8 o 7,2. Mentre se si ha una forma farmaceutica che deve rilasciare il principio attivo in un tratto piuttosto che in un altro dell'apparato gastrointestinale si usano dei test in cui il pH viene cambiato durante il test di dissoluzione. Uno dei vantaggi dell'apparecchiatura a flusso continuo è quello di permettere abbastanza facilmente il cambio da un pH all'altro quando va effettuato un test di dissoluzione in cui cambia il pH durante il test.

Tempo (h)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7
pH	1,0							
pH	1,2			6,8				
pH	1,2	2,5	4,5		7,0		7,5	
pH	1,5		4,5			7,2		

Nella tabella si può osservare nella parte in alto il tempo a cui deve essere mantenuto il campione a un certo pH. Questi test a pH crescente simulano tutti i tratti del nostro sistema gastrointestinale. I metodi non sono armonizzati perché la sequenza può essere diversa quindi, possiamo mantenere un certo pH per un periodo diverso rispetto a quello presente nella farmacopea. Vanno effettuate almeno 6 prove, per questo i dissolutori più comuni hanno 7 vessel all'interno della stessa apparecchiatura, per effettuare in contemporanea tutti i test di dissoluzione che servono per ottenere i risultati. (il settimo rappresenta il bianco, in cui c'è solo il tampone).

Trattamento dei dati di dissoluzione

A questo punto si otterranno dei dati che vanno trattati in un certo modo a seconda del motivo per cui viene effettuato il test di dissoluzione. Si può effettuare per **controllo di qualità**, che può essere un controllo di qualità lotto per lotto o per verificare la stabilità nel tempo del medicinale. Il secondo motivo può essere quello di andare a studiare una nuova formulazione, quindi per **fare uno screening di diverse formulazioni** e andare a verificare quella che ha le caratteristiche più idonee per il nostro scopo. Oppure il terzo motivo è quello di andare a **verificare se una compressa o capsula di un prodotto equivalente è effettivamente equivalente al medicinale di riferimento**, di conseguenza cosa si fa con i dati dipenderà dal motivo della prova.

Test di dissoluzione per controllo qualità della forma finita

Test sample	Percentage of API dissolved				
	Time 1	Time 2	Time 3	Time 4	Time 5
1					
2					
3					
4					
5					
6					
Mean value					
Standard deviation S.D.					

Se il test di dissoluzione è stato eseguito per un controllo di qualità si va a prelevare dal vessel il campione, ai tempi predeterminati, lo si va ad analizzare col metodo analitico idoneo e validato e si ottiene la percentuale del principio attivo rispetto al principio attivo totale presente nella forma farmaceutica che si è dissolta dopo 5-10-20-30 minuti. Si crea una tabella con i dati, si fa la media e si calcola la deviazione standard che deve essere inferiore al 5%, altrimenti significa che c'è qualcosa che non va e che la compressa non ha un comportamento riproducibile.

SPECIFICHE DI DISSOLUZIONE PER FORME SOLIDE ORALI

La specifica di dissoluzione è espressa dalla quantità Q di sostanza attiva, in percentuale del contenuto indicato in etichetta, che passa in soluzione in uno specificato intervallo di tempo.

Forme a rilascio convenzionale

Salvo indicazione contraria, il valore Q è del 75 per cento. Nella maggior parte dei casi, in condizioni operative ragionevoli e giustificate, almeno il 75 per cento della sostanza attiva è rilasciato entro 45 minuti. L'uso è quello di indicare un unico limite per garantire che la maggior parte della sostanza attiva sia passata in soluzione nell'intervallo di tempo definito.

Quando è giustificato un tempo di rilascio superiore a quello raccomandato più sopra, possono essere indicati limiti a due intervalli di tempo.

Forme a rilascio prolungato

Per forme a rilascio prolungato ci si aspetta, normalmente, che le specifiche di dissoluzione fissate dal produttore comportino tre o più punti. Il primo punto mira ad evitare un rilascio troppo rapido della sostanza attiva ("dose dumping"); il tempo prescelto corrisponde, come regola generale, ad un tasso di dissoluzione compreso tra il 20 ed il 30 per cento. Il secondo punto definisce il profilo di dissoluzione e corrisponde ad un tasso di rilascio attorno al 50 per cento. Con l'ultimo punto si intende verificare che il rilascio sia praticamente completo, che è, generalmente, considerato come un rilascio superiore allo 80 per cento.

Forme a rilascio ritardato

A seconda della loro formulazione, le forme a rilascio ritardato possono rilasciare la/e sostanza/e attiva/e in modo frazionato o completo, quando sono saggiate in mezzi di dissoluzione differenti (ad esempio in condizioni a pH crescente). Le specifiche di dissoluzione devono, quindi, essere stabilite caso per caso.

La farmacopea dice quali sono i criteri da adottare per la dissoluzione delle forme solide orali, dice la **specifica di dissoluzione**. La specifica è il dato che inseriamo nel documento che dobbiamo presentare all'autorità per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, sono i "limiti" che dobbiamo soddisfare. La specifica di dissoluzione è la **quantità Q di sostanza attiva in percentuale del contenuto indicato in etichetta**, Q è la percentuale di principio attivo rispetto al quantitativo presente in etichetta che passa in soluzione in uno specifico intervallo di tempo.

- Se stiamo analizzando una **forma a rilascio convenzionale**, salvo indicazione contraria, il valore di Q è **75%**, quindi nella maggior parte dei casi, in condizioni operative ragionevoli e giustificate (le condizioni operative sono le apparecchiature, il mezzo di dissoluzione utilizzato, la velocità di rotazione della paletta), almeno il 75% della sostanza attiva è rilasciata entro 45 minuti. Quindi bisogna scrivere

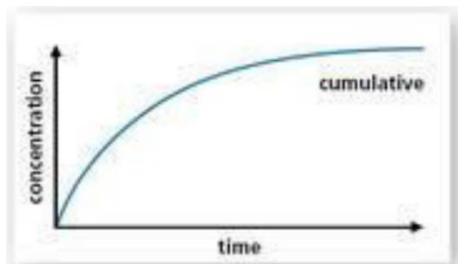
tutto e convincere chi legge la documentazione che almeno il 75% della sostanza attiva è rilasciata entro 45 min.

Basta fare un prelievo a 45 min e se si ottiene un valore di 75% o superiore va bene quindi non c'è bisogno di una curva di dissoluzione.

Quando è giustificato un tempo di rilascio superiore a quello raccomandato possono essere indicati i limiti a due intervalli di tempo, in casi particolari bisogna sempre giustificare, tutto quello che si scrive nel CTD deve essere giustificato, va detto perché si è fatta una cosa piuttosto che un'altra altrimenti non viene autorizzata la messa in commercio.

- Se si hanno delle **forme a rilascio prolungato**, va dimostrato che hanno effettivamente rilascio prolungato, ci si aspetta che le specifiche di dissoluzione fissate dal produttore, non dalla farmacopea, comportino tre o più punti. Il primo punto mira a evitare un rilascio troppo rapido della sostanza attiva, “*dose dumping*”, cioè la forma farmaceutica, se deve avere rilascio prolungato, non può rilasciare l'80% dopo un'ora altrimenti non è un rilascio prolungato. Un certo intervallo può essere 4, 6, 8 ore, dipende dal principio attivo, non può dirlo la farmacopea ma è il produttore che fissa le specifiche. Il primo tempo corrisponde a un tasso di dissoluzione tra il 20% e il 30%, il secondo punto intorno al 50% e il terzo almeno 80%. Bisogna far vedere che c'è effettivamente rilascio prolungato.
- Le **forme a rilascio ritardato** possono rilasciare la sostanza in modo frazionato o completo quando viene saggiata in mezzi di dissoluzione differenti, ad esempio, in condizioni a pH crescenti. La farmacopea non da regole, le specifiche di dissoluzione devono essere stabilite caso per caso, è il produttore che le stabilisce, le scrive sul CTD.

Test durante lo sviluppo di una nuova formulazione

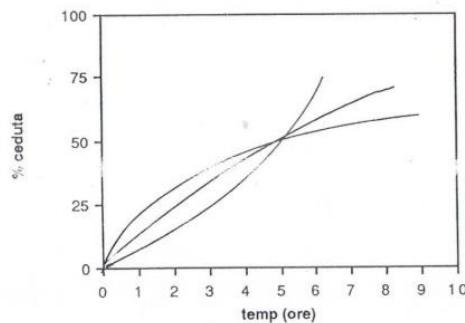


Se invece si effettua un test durante lo sviluppo di una nuova formulazione non basta avere dei numeri, bisogna ottenere una curva di cessione cumulativa, cioè la **curva di dissoluzione** dove si ha la concentrazione (% di principio attivo rilasciato in quel momento rispetto a quello totale nella compressa) rispetto al tempo. Queste curve possono essere descritte o con metodi a un solo parametro, da cui si ricava un solo valore, o con equazioni cinematiche.

Il metodo a un solo parametro è quello appena visto per fare il controllo qualità. Un metodo a un solo parametro può essere il tempo necessario per il rilascio di una certa percentuale di principio attivo, questi metodi possono essere usati solo nel controllo di qualità perché in questo caso si conosce bene la forma farmaceutica e come rilascia il principio attivo. Ma se si sta sviluppando una nuova formulazione il metodo

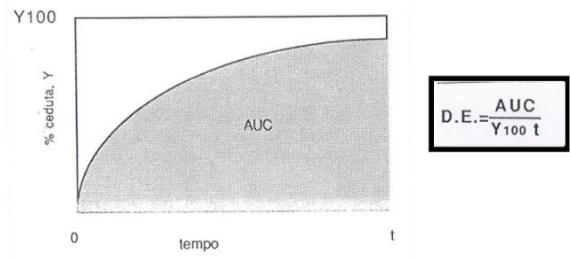
a un solo parametro appena visto non può dirci secondo quale meccanismo il principio attivo è rilasciato da quella forma farmaceutica, perché le curve di dissoluzione che otteniamo possono essere diverse a seconda delle caratteristiche della forma farmaceutica e possono avere andamenti diversi.

In questa figura si vede come curve molto diverse danno lo stesso $t_{50\%}$, quindi lo stesso tempo necessario al rilascio del 50% di principio attivo. Di conseguenza curve molto diverse, cioè meccanismi di rilascio del principio attivo diversi, possono dare lo stesso $t_{50\%}$.

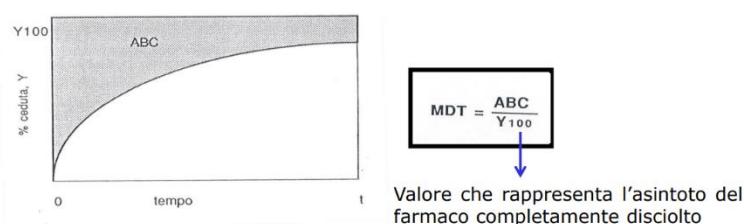


Il **tempo necessario per il rilascio di una certa percentuale di API** è uno dei metodi a un solo parametro, ma ci sono altri metodi a un solo parametro (dove ottengo un numero) che ci danno più informazioni su come viene rilasciato il principio attivo:

1. **Efficienza di dissoluzione (D.E.)**, che è il rapporto tra AUC (l'area sotto la curva) e l' Y_{100} al tempo t , dà più informazioni perché in base al tipo di curva si avranno diversi valori. E' l'area sotto la curva, in grigio scuro.

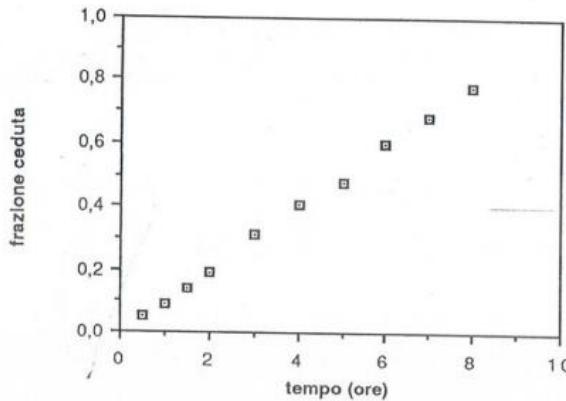


2. **Tempo medio di dissoluzione (MDT)**, che è il contrario, quindi è il rapporto tra l'area sopra la curva, ABC, e Y_{100} . Y_{100} è la percentuale completamente sciolta.

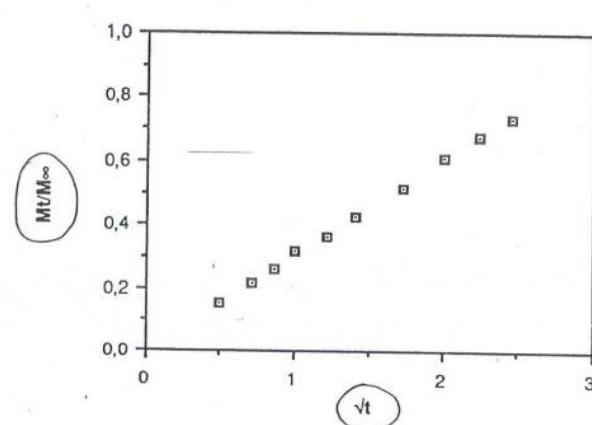
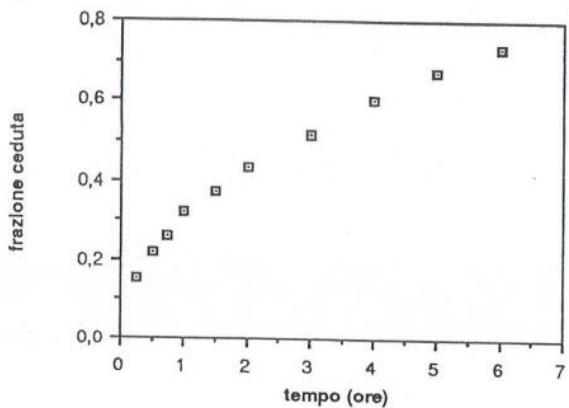


Esistono poi delle **equazioni cinetiche** che vanno a descrivere il meccanismo con cui il principio attivo viene rilasciato. Se si vuole capire il meccanismo con cui il principio attivo viene rilasciato da una compressa o capsula ci sono diverse equazioni che sono associate a un meccanismo prevalente.

Le equazioni cinetiche esprimono F che è il rapporto di M_t su M_∞ , $F = M_t/M_\infty$. M_t è la quantità di principio attivo rilasciato al tempo t , M_∞ è la quantità di principio attivo presente nella forma farmaceutica quindi, la quantità che si ha se viene rilasciato tutto, quindi F è la frazione rilasciata in quel momento.



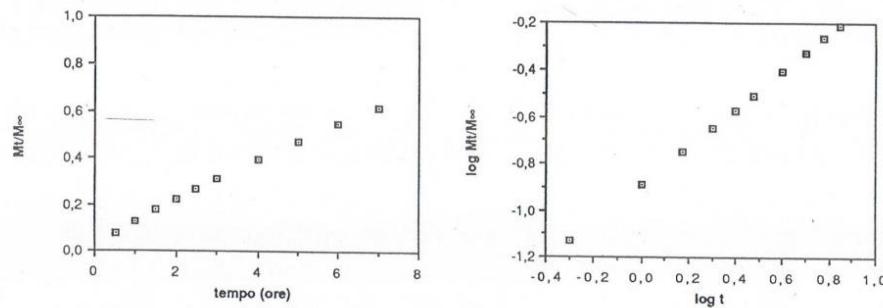
Se l'equazione che descrive la curva è $F = K \cdot t$, si ha una retta e la forma farmaceutica segue la cinetica di **ordine zero**. Questa è la cinetica ideale per le forme farmaceutiche a rilascio prolungato perché in questo caso il rilascio non cambia nel tempo ed è ideale perché, se per esempio nel sangue bisogna avere tot mg di principio attivo, in questo modo dopo 4 ore verrà rilasciata la stessa quantità di principio attivo che veniva rilasciata dopo 1 ora. Il meccanismo con il quale si può ottenere questa cinetica è un meccanismo di riserva o osmotico.



$$M_t/M_\infty = K \sqrt{t}$$

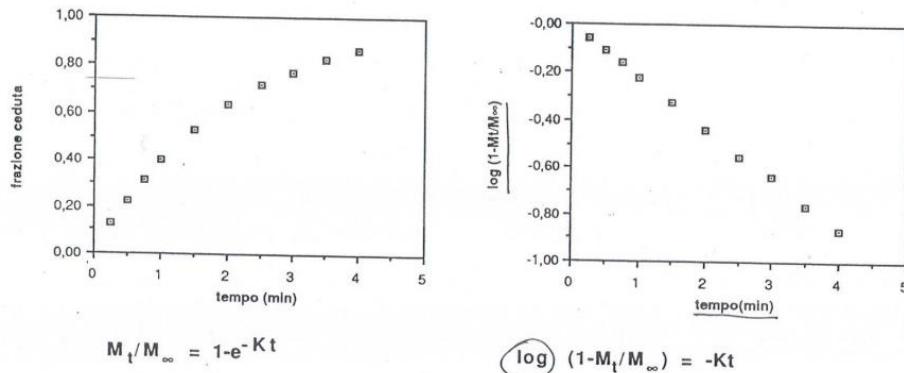
$$M_t/M_\infty = 0.30\sqrt{t} + 0.0039$$

Poi si può avere una **cinetica equazione radice quadrata**, $F = K \sqrt{t}$. Ponendo la frazione ceduta rispetto al tempo si ha un andamento classico (prima curva), ma se mettiamo la radice quadrata del tempo anziché il tempo sull'asse delle x otteniamo una retta, questa equazione è detta anche **equazione di Higuchi** ed è l'equazione che descrive il rilascio di principio attivo da matrici controllate dalla diffusione quindi, il meccanismo prevalente in questo caso è la diffusione.



$$M_t/M_\infty = Kt^n$$

$$\log M_t/M_\infty = n \log t + \log K$$



$$M_t/M_\infty = 1 - e^{-Kt}$$

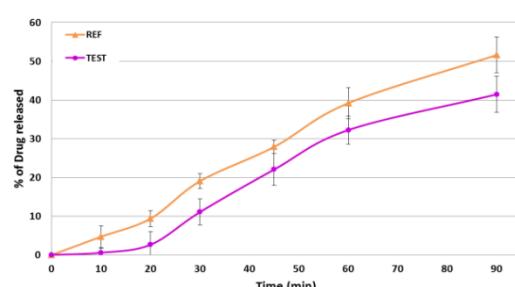
$$\log (1 - M_t/M_\infty) = -Kt$$

Poi ne abbiamo delle altre, l'**equazione Esponenziale**, $F = Kt^n$, i cui meccanismi sono sistemi “swellable” e l'**equazione Primo ordine** $F = 1 - e^{-Kt}$, i cui meccanismi sono sistemi erodibili e meccanismi misti.

Se si sta facendo un test di dissoluzione per capire qual è il meccanismo con cui la compressa cede il principio attivo, il rilascio potrebbe essere controllato dalla diffusione o essere dovuto al fatto che abbiamo un sistema swellable (un sistema che si rigonfia nel tempo), oppure al fatto che abbiamo sistemi erodibili (sistemi dove il polimero erode nel tempo). Per capire quale di questi meccanismi descrive meglio il rilascio del principio attivo in esame vanno presi i dati di dissoluzione e vanno inseriti in tutte queste equazioni. Per poterlo fare bisogna avere equazioni che siano delle rette. Vanno ottenute delle rette perché bisogna inserire i dati in tutte queste equazioni per trovare l'equazione che meglio li descrive, in particolare quella che ha un coefficiente R più vicino a 1, ed è quella che meglio si adatta e che descrive il meccanismo con il quale viene rilasciato il principio attivo. Si hanno quindi tante equazioni che vanno convertite in forma di retta, si inseriscono i dati reali ottenuti dal test di dissoluzione e si va a vedere l'equazione che descrive meglio la curva reale.

Confronto dei profili di rilascio

Il test di dissoluzione può anche essere utilizzato per dimostrare la bioequivalenza. La compressa è equivalente con la specialità medicinale di cui bisogna fare l'equivalenza. Per capirlo si fa un test di dissoluzione e si ottiene il seguente grafico:



Il prodotto di riferimento è rappresentato dalla linea arancione, l'altro è il test. *Sono simili test e riferimento?* Serve avere dei fattori che ci dicano se dal punto di vista statistico si possono considerare simili. Questi fattori sono due:

Difference factor (f_1)

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

n = numero di prove
R = % rilasciata REF al tempo J
T = % rilasciata TEST al tempo J

Similarity factor (f_2)

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(1/n \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Le equazioni NON SONO DA IMPARARE, è importante però sapere che in entrambe c'è il numero di prove, una % rilasciata dal riferimento e una % rilasciata dal test a un determinato tempo. Inserendo i dati di dissoluzione nell'equazione si avrà l'errore in percentuale tra le due curve. Le linee guida dell'EMA dicono che:

$f_1 = 0 \rightarrow R$ e T sono identici

$0 < f_1 < 15 \rightarrow$ non c'è differenza

$f_1 > 15 \rightarrow R$ e T sono differenti

$f_2 > 50 \rightarrow R$ e T sono simili

$f_2 < 50 \rightarrow R$ e T sono significativamente differenti

Il test di dissoluzione viene utilizzato per documentare la bioequivalenza di un medicinale e questi dati devono essere inseriti nel CTD che è il documento che l'industria farmaceutica deve presentare all'autorità regolatoria (EMA o AIFA) per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Queste sono le linee guida dell'EMA su come andare a studiare la bioequivalenza:

- la similarità può essere ottenuta calcolando il fattore di similarità f_2
- come si fa il test di dissoluzione per ricavare f_2 : serve un minimo di tre punti, i tempi di prelievo devono essere gli stessi per le due formulazioni e bisogna fare 12 dissoluzioni sull'una e sull'altra.
- il valore di f_2 tra 50 e 100 suggerisce che i due profili di dissoluzione sono simili.
- i test di dissoluzione devono essere ripetuti a tre diversi intervalli di pH.

Questo è l'unico di test in vitro che ci può dimostrare l'equivalenza.

PREPARAZIONI RETTALI

Secondo FU XII Ed, le preparazioni rettali sono preparazioni destinate ad un uso rettale con lo scopo di ottenere un rilascio sistemico, ovvero un assorbimento del principio attivo da parte della mucosa rettale, o locale, come nel caso di supposte. Le preparazioni rettali possono anche essere destinate a fini diagnostici. Le supposte non sono l'unica forma farmaceutica somministrabile per via rettale, esistono anche capsule, soluzioni, emulsioni o sospensioni.

Tra i farmaci somministrabili per via rettale abbiamo sia forme solide (supposte, capsule) che forme liquide (soluzioni, emulsioni o sospensioni).

Le soluzioni, emulsioni o sospensioni sono preparazioni liquide i cui veicoli sono acqua, glicerina o polietilenglicoli a basso peso molecolare (veicoli idrofili) posti in contenitori a dose unica e dotati di opportuni sistemi che ne consentono la somministrazione: vengono definiti **clismi**.

I **microclismi** sono le preparazioni destinate a pazienti pediatrici. Si opta per la via rettale perché è molto più semplice rispetto alla via orale, soprattutto se si tratta di bambini molto piccoli.

Tra gli adulti vengono usate in maniera minore e soprattutto per ottenere un'azione locale o per un'azione evacuante.

I clismi evacuanti si chiamano **clisteri**.

Anatomia del retto

Il retto è la parte terminale del tratto gastro-intestinale e si divide in ampolla rettale e canale anale.

È rivestito internamente da una mucosa priva di villi, quindi la superficie destinata all'assorbimento non è molto elevata.

All'interno del retto è presente il muco, ovvero una soluzione acquosa di mucina a pH 7.2 e con un volume di pochi millilitri.

Le vene che irrorano il retto sono 3:

- **Vena emorroidale superiore**
- **Vena emorroidale media**
- **Vena emorroidale inferiore**

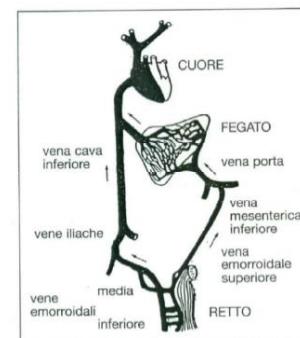


FIGURA 9.144
Vie di trasporto di un farmaco assorbito attraverso il retto.

Normalmente si dice che la somministrazione rettale venga utilizzata nel caso di principi attivi che risentono di un effetto di primo passaggio molto elevato, in modo da evitare il passaggio del principio attivo attraverso il fegato. In realtà, questo è vero solo in parte perché la vena emorroidale inferiore e la vena emorroidale media raggiungono direttamente il cuore, mentre la vena emorroidale superiore confluisce nella vena porta che arriva al fegato. Per questo motivo, uno dei problemi principali della somministrazione rettale delle forme solide è un possibile metabolismo di primo passaggio.

La farmacopea indica che la somministrazione rettale può essere utilizzata sia per rilascio sistemico sia per effetto locale. Essa viene utilizzata nel caso di:

- Farmaci instabili a pH gastrico (risolvibile anche mediante l'impiego di forme solide gastroresistenti)
- Farmaci con grande effetto di primo passaggio
- Farmaci che irritano il tratto gastrointestinale
- Nel caso in cui la somministrazione orale non sia possibile: pazienti non cooperanti (bambini), dopo chirurgia gastrointestinale o durante vomito.

Gli svantaggi di questa via di somministrazione invece sono:

- Area di assorbimento molto bassa
- Assorbimento non costante
- Facile irritazione (con conseguente espulsione prima dell'assorbimento)
- Inattivazione batterica da parte del microbiota intestinale

Ultimamente si parla molto di microbiota intestinale e del fatto che questo possa essere somministrato anche per via orale in modo da ripristinare situazioni di microbiota alterato.

Supposte

Le forme farmaceutiche più usate per via rettale sono le supposte (o più genericamente suppositori). Secondo FU, le supposte sono preparazioni solide a dose unica che hanno un volume e una consistenza tale da consentire la somministrazione rettale.

Le supposte possono essere divise in base alla tipologia di eccipiente usato, possono infatti essere:

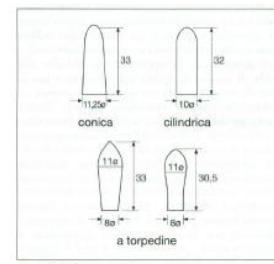
- **Supposte idrofile:** prodotte usando eccipienti idrofili
- **Supposte lipofile:** prodotte usando eccipienti lipofili

Le supposte possono sempre contenere uno o più principi attivi dispersi (principio attivo non solubile nell'eccipiente) o disciolti (principio attivo solubile nell'eccipiente) in un'adatta base (=insieme di eccipienti) che a sua volta può essere solubile o disperdibile in acqua (supposte idrofile) o fondere a temperatura corporea (supposte lipofile).

Le supposte possono avere diverse forme: conica, cilindrica e a torpedine.

Il peso e la grandezza delle supposte varia se sono destinate ad adulti (3g x 2,5-3,5 cm), a neonati (1g), a lattanti (1,5g) o a bambini (2g).

I medicinali pediatrici vengono suddivisi in base a età e peso.



Supposte lipofile

Le supposte lipofile sono ottenute utilizzando eccipienti che devono avere principalmente due caratteristiche:

- A **temperatura ambiente** devono essere **solide** e a **temperatura corporea** devono diventare **liquide**: gli eccipienti devono quindi avere una temperatura di fusione compresa tra i 32°C e i 37°C. Per questo motivo in estate le supposte lipofile vanno tenute in frigo e nei paesi molto caldi (es. Africa) non si utilizzano perché non riescono ad avere consistenza solida a temperatura ambiente.
- Devono avere una viscosità tale da **impedire la sedimentazione** del principio attivo alla base della supposta dal momento che per realizzare le supposte lipofile si va a fondere l'eccipiente.

L'unico eccipiente usato fino a qualche decina di anni fa era il **burro di cacao** che ora è stato sostituito per due ragioni:

1. Ragione economica: è una sostanza molto usata dall'industria alimentare e quindi è costoso
2. Ragione tecnologica: il burro di cacao a temperatura ambiente è una sostanza solida polimorfa ovvero, quando cristallizza, può assumere diverse forme polimorfe (α , β , β^1 , γ) di cui solo una è stabile (β^1).

Se il burro di cacao viene fuso completamente, senza lasciare nessun germe cristallino, il raffreddamento non porta alla cristallizzazione nella forma stabile, ma si ottiene una delle forme instabili che ha temperatura di fusione più bassa; ottengo quindi una preparazione semisolida che non si solidifica. Questo è un problema per quanto riguarda la produzione di supposte in piccola scala perché nelle industrie è tutto meccanizzato e comunque non viene più usato.

Il farmacista deve essere in grado di produrle stando attento a non fondere completamente il burro di cacao.

L'alternativa più usata al burro di cacao sono i **gliceridi semisintetici**, ovvero miscele di mono, di e trigliceridi di acidi grassi saturi, studiate in modo da avere una temperatura di fusione compresa tra i 32°C e i 37°C. Inoltre, i gliceridi semisintetici non hanno problemi di polimorfismo.

Altri vantaggi sono la stabilità e la possibilità di incorporare piccole quantità d'acqua che possono essere utili per solubilizzare il principio attivo se necessario.

I nomi commerciali sono diversi perché sono diverse le aziende che li producono: Suppocire (Gattefossè), Witepsol (Huls) e Novata (Henkel).

A livello dei gliceridi semisintetici possiamo anche aggiungere dei tensioattivi (sostanze idrofile o lipofile) che possono favorire ulteriormente l'incorporazione di una quantità d'acqua, favorendo la liberazione di principi attivi poco solubili.

Supposte idrofile

Le supposte idrofile sono formulate con eccipienti che si disperdono o solubilizzano nel muco rettale.

Gli eccipienti idrofili non devono fondere a temperatura corporea perché il meccanismo di liberazione è diverso, sono quindi stabili al calore.

Queste supposte sono altamente igroscopiche, ovvero assorbono l'umidità presente nell'ambiente; per questo motivo devono essere confezionate in contenitori primari ermetici e non devono essere lasciate esposte all'aria per troppo tempo.

L'eccipiente idrofilo per eccellenza è la **glicerina**, una sostanza liquida che deve essere resa solida mediante gelificazione. La gelificazione può avvenire con due sostanze diverse ottenendo due risultati diversi:

- **Glico-gelatina:** si ottiene per gelificazione della glicerina con la **gelatina**. Il risultato è una base usata per supposte o per ovuli.
- **Glico-stearato:** si ottiene per gelificazione della glicerina con **stearato di sodio**, che ha azione fortemente irritante sulle pareti del retto, quindi si ottengono supposte con azione evacuante. Non è una base per attivi (il principio attivo non verrebbe mai assorbito).

Gli eccipienti più utilizzati per supposte idrofile sono miscele di **polietilenglicoli**. Se questi hanno peso molecolare basso sono liquidi, se hanno pesi molecolari alti sono solidi e i polietilenglicoli con pesi molecolari intermedi sono semi-solidi.

Per ottenere supposte si utilizzano miscele di PEG liquidi (a basso peso molecolare) e PEG solidi (ad alto peso molecolare) in proporzioni che permettono di ottenere la consistenza desiderata.

Il polietilenglicole, anche se è solido, fonde a 50-60°C ma, la liberazione del principio attivo nelle supposte, non avviene per fusione ma per solubilizzazione.

Una supposta di 2g che si solubilizza nel muco rettale (3-5 mL) forma una soluzione con osmolarità molto alta e per questo può tendere a richiamare acqua dai tessuti, favorendo l'evacuazione. Per evitare che questo avvenga si aggiunge acqua all'interno della miscela di PEG.

Gli eccipienti delle supposte lipofile devono fondere a temperatura corporea. La fusione porta alla formazione di una fase oleosa, quindi all'interno del retto ci sarà una fase oleosa e contemporaneamente una fase acquosa (muco).

Il principio attivo fonde la sostanza lipofila e, a seconda che il principio attivo sia solubilizzato o disperso, deve comunque passare dalla fase oleosa alla fase acquosa. Questo passaggio è un processo di ripartizione quindi, avviene in base al coefficiente di ripartizione del principio attivo: se il principio attivo è lipofilo l'assorbimento avverrà lentamente.

Gli eccipienti delle supposte idrofile devono solubilizzarsi nel muco rettale. Se il principio attivo è idrofilo si solubilizzerà velocemente, altrimenti impiegherà più tempo per farlo.

In entrambi i casi l'assorbimento avviene più facilmente se il principio attivo è idrofilo.

Come si producono le supposte?

Esistono due metodi:

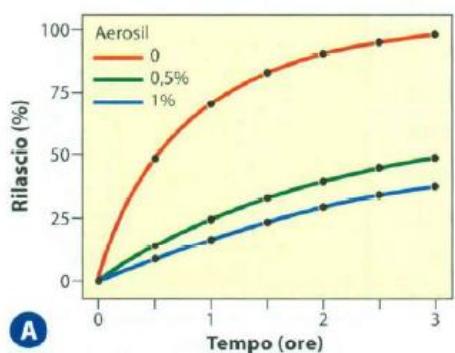
- Per compressione: questo metodo non viene più usato

- Per fusione: le supposte si producono in maniera simile sia su piccola scala che a livello industriale, la differenza sta nel fatto che su grande scala vengono colate direttamente nel contenitore primario, mentre in farmacia vengono colate all'interno di stampi metallici o di alluminio e vengono fatte solidificare per raffreddamento. Dopo di che, le supposte vengono confezionate in contenitori di alluminio (materiale con bassissima capacità di far trapassare acqua).



L'obiettivo finale è ottenere una supposta in cui il principio attivo deve essere distribuito in maniera uniforme in tutta la supposta (non deve rimanere tutto accumulato sul fondo). Per questo è importante agire in maniera tale da evitare la sedimentazione dell'attivo. Per fare ciò si può agire in due modi:

- Temperatura della massa fusa: la viscosità del sistema dipende dalla temperatura. Se la massa fusa viene riscaldata troppo, la viscosità del sistema cala. La temperatura ideale è una temperatura che non supera di troppo la temperatura di fusione.
- Viscosità del sistema: se la quantità di principio attivo in sospensione è elevata non abbiamo sedimentazione; il problema della sedimentazione si ha quando la quantità del principio attivo è bassa rispetto al totale della base. Bisogna quindi aggiungere qualcosa che aumenti la viscosità: **silice colloidale** (Aerosil 200). La silice colloidale va a formare un reticolo tridimensionale che blocca la sedimentazione.



La figura spiega cosa succede alle particelle in sospensione della massa fusa quando si aggiunge una polvere insolubile nella base, come la silice colloidale.

Aumentando la quantità di silice colloidale aumenta la viscosità del sistema.

Non è necessaria una quantità elevata di polvere per ottenere l'effetto.

Il problema è che la silice colloidale va a modificare in maniera importante il rilascio. Se non è presente silice colloidale il rilascio è rappresentato dalla curva rossa. L'aggiunta di 0,5% di Aerosil

ha un effetto importante sulla velocità di liberazione dell'attivo. Per questo motivo l'aggiunta di silice colloidale deve essere bilanciata.

CALCOLO DELLA QUANTITA' DI ECCIPIENTE

Così come nelle capsule il riempimento avviene a volume, la stessa cosa succede nelle supposte. Il riempimento dello stampo avviene in maniera volumetrica. Così come nelle capsule il principio attivo è indicato in peso, (mg normalmente), e quindi dobbiamo calcolarci la quantità di eccipiente che dobbiamo andare a usare per raggiungere il volume della capsula, la stessa cosa avviene per le supposte. Nelle supposte il dosaggio del principio attivo è espresso in peso e dobbiamo andare a calcolare la quantità di eccipiente che deve essere usato per riempire completamente lo stampo.

Il calcolo avviene in modo diverso a seconda dell'azione che deve avere la supposta. Le supposte possono avere un'azione locale, quindi il principio attivo non deve arrivare nel circolo sanguigno, oppure possono essere usate per somministrare principi attivi che devono avere un'azione sistemica e quindi deve entrare nel circolo sanguigno.

Il calcolo della quantità di eccipiente viene fatto in maniera diversa in un caso e nell'altro.

- 1- Nel caso in cui la supposta debba avere un'**azione locale** (es. supposte di glicerina che contengono stearato di magnesio che devono avere un'azione irritante della parete del retto per avere la reazione), non è importante il dosaggio assoluto dell'attivo, ma è importante la sua concentrazione nell'eccipiente (quindi il rapporto che c'è tra l'attivo e l'eccipiente).

Se devo produrre supposte in farmacia destinate ad avere un'azione locale, il calcolo è semplice, perché si usa il rapporto che c'è nella supposta teorica con un certo peso e si moltiplica il tutto per il numero di supposte che dobbiamo utilizzare. Per esempio se dobbiamo produrre supposte di glicerina che vengono gelificate con stearato, il quale non è un attivo, ma ha un'attività sulla parete del retto, e il rapporto è 80 di una sostanza e 20 dell'altra, bisogna moltiplicare la quantità dell'uno e la quantità dell'altro per il numero di supposte che dobbiamo ottenere.

- 2- Diverso è il caso in cui il principio attivo inserito nella supposta debba svolgere un'**azione sistemica**. In questo caso è importante che in ogni supposta ci sia esattamente la quantità del principio attivo indicata. Ad esempio, le supposte di paracetamolo devono essere assorbite, altrimenti esso non svolge la sua azione antinfiammatoria.

In questo caso bisogna operiamo in maniera diversa a seconda se la quantità di attivo è bassa o alta:

- **Attivo in piccola quantità (< 50 mg):**

In questo caso il volume occupato dall'attivo è trascurabile; quindi, si determina sperimentalmente la quantità di eccipiente che serve per riempire lo stampo di una supposta e a questa si aggiunge il principio attivo che ci serve. Sperimentalmente quindi, preparo n supposte di eccipiente, le vado a pesare, e poi a questa quantità aggiungo il principio attivo.

La quantità di eccipiente (M) necessaria per produrre un numero n di supposte si calcola così:

$$\mathbf{M = n (F + A)}$$

F= peso di una supposta composta solo da eccipiente. A= peso di attivo necessario

- Attivo in grande quantità (> 50 mg)

In questo caso il volume occupato dall'attivo è importante; dato che il volume occupato dall'attivo non corrisponde a quello occupato dallo stesso peso di eccipiente (in quanto eccipiente e attivo hanno diverse densità) occorre considerare il fattore di sostituzione (f)



Il fattore di sostituzione (f) è un fattore diverso per ogni coppia eccipiente/attivo considerato, perché il fattore di sostituzione di un determinato farmaco rispetto ad un determinato eccipiente indica la quantità (in grammi) di eccipiente che ha un volume uguale a quello di 1 grammo di attivo:

$$f = \frac{\text{densità vera eccipiente}}{\text{densità vera farmaco}}$$

Questo f si può trovare in letteratura, ovvero i produttori delle basi per supposte forniscono questo f per molte coppie eccipiente/attivo; se non è fornito dal produttore deve essere determinato sperimentalmente. Una volta ottenuto f, il calcolo della quantità di eccipiente si ottiene attraverso la formula di Munzel:

$$M = n (F-f A)$$

M = quantità di eccipiente necessario per produrre un numero n di supposte

n= numero di supposte

F= peso di una supposta (delle dimensioni desiderate) composta solo da eccipiente

A= peso di attivo presente in una supposta (dose unitaria).

f= fattore di sostituzione

Prepariamo sempre n supposte solo di eccipiente, ottengo il peso di questa supposta. Se ho f tabulato calcolo n senza problemi.

Se non ho f tabulato bisogna determinarlo sperimentalmente, e quindi:

Determinazione sperimentale di f

Preparo un numero adeguato di supposte solo con eccipiente e ottengo F maiuscolo.

Dopodichè si prepara un numero N di supposte che contengono l'eccipiente, ed una percentuale (Z) in peso dell'attivo non inferiore al 10%, e si determina il loro peso medio (Pn).

Il fattore di sostituzione f si ottiene con questa formula:

$$f = \frac{100 * [N * (F - P_N)]}{P_N Z} + 1$$

N= numero di supposte che abbiamo preparato

F= peso della supposta che contiene solo eccipiente

Pn= peso delle supposte che contengono eccipiente e principio attivo nella quantità in percentuale non inferiore a 10%

Z= percentuale di attivo che abbiamo inserito

A questo punto per ottenere la quantità di eccipiente (M) da usare per produrre n supposte contenenti il peso A di un farmaco si utilizza di nuovo la formula di Munzel.

In farmacia, per preparazioni officinali di notevoli dimensioni, o a livello industriale, si può calcolare questo fattore di sostituzione f, mentre per piccole preparazioni officinali e per preparazioni magistrali su piccola scala si usa il **metodo della doppia fusione**.

Il metodo della doppia fusione consiste nel preparare inizialmente un numero di supposte che contengono il quantitativo di principio attivo che deve essere inserito in ogni supposta. Ad esempio dobbiamo preparare 6 supposte di paracetamolo e il dosaggio di paracetamolo è di 50 mg:

- A- prepariamo le supposte (qualcuna in più di 6) calcolando il peso di principio attivo che serve a preparare le nostre supposte;
- B- si va a pesare un quantitativo di eccipiente (burro di cacao ad esempio) che sia **insufficiente** a prepararle tutte; lo fondiamo facendolo diventare liquido, aggiungiamo il principio attivo e vado con la miscela principio attivo/eccipiente a riempire parzialmente un numero di supposte superiore a quelle che dobbiamo produrre.
- C- Fondiamo altro eccipiente in quantitativo in eccesso rispetto a quello che teoricamente ci serve per riempire e riempiamo completamente facendo un eccesso (perché durante il raffreddamento questo sistema va incontro a una contrazione di volume, quindi se riempio a livello, nel momento in cui le raffreddo ottengo delle supposte che non sono pari) e raffreddo.
- D- Infine tolgo l'eccesso, apro la suppostiera e vado a pesare le supposte che abbiamo ottenuto. In questo modo ho calcolato sperimentalmente il quantitativo di eccipiente che ci serve per riempire completamente, perché il quantitativo di principio attivo lo so, l'ho pesato all'inizio, se dopo vado a pesare le supposte faccio la media, tolgo il quantitativo di attivo e ottengo il quantitativo di eccipiente.

Preparazioni vaginali

Secondo la Farmacopea “Le preparazioni vaginali sono preparazioni liquide, semisolidi o solide destinate alla somministrazione in vagina, generalmente per ottenere un effetto locale. Contengono, in una base opportuna, uno o più principi attivi”.

Si possono distinguere diverse categorie di preparazioni vaginali:

- ovuli (forma farmaceutica più usata)
- compresse vaginali
- capsule vaginali
- soluzioni, emulsioni e sospensioni vaginali
- compresse per soluzioni e sospensioni vaginali
- preparazioni vaginali semisolidi

-schiume vaginali

-tamponi vaginali medicati

La forma farmaceutica più usata (60%) per somministrazione vaginale è rappresentata dagli ovuli, il 31% è rappresentata da capsule vaginali (capsule molli), e solo il 9% dalle altre forme.

Ovuli

Gli ovuli sono, secondo la Farmacopea, **preparazioni solide a dose unica**. Hanno forme diverse, di solito ovoidale, con volume e consistenza idonei all'inserimento nella vagina. Contengono uno o più principi attivi **dispersi o disciolti** in una base adatta che può essere **solubile o dispersibile in acqua, o può fondere a temperatura corporea**.

Se necessario, possono essere addizionati eccipienti come diluenti, assorbenti, tensioattivi, lubrificanti, antimicobici e coloranti autorizzati dall'autorità competente.

Gli eccipienti sono gli stessi già visti per le supposte: gliceridi semisintetici nel caso di ovuli lipofili, miscele di PEG per quelli idrofili. Nelle preparazioni galeniche l'eccipiente più usato è la glico-gelatina. Si preparano per **fusione**.

Gli ovuli sono usati solo per ottenere un **effetto locale** di attivi per le infezioni batteriche o fungine, in caso di infiammazioni e per ripristinare le normali condizioni fisiologiche.

Il liquido vaginale (muco), in condizioni normali, ha pH 4-4.5, per la presenza di acido lattico, prodotto dalla metabolizzazione di carboidrati ad opera di un lattobacillo Gram+. In condizioni patologiche, però il pH si innalza, provocando la morte del lattobacillo, e quindi si utilizzano degli ovuli di acido lattico.

Saggi sulle preparazioni rettali

Secondo la Farmacopea “Le preparazioni rettali sono preparazioni destinate all'uso rettale allo scopo di ottenere un rilascio sistemico o locale, oppure possono essere destinate a fini diagnostici”.

Prendiamo in esame solo i saggi sulle supposte (con eccipienti lipofili o idrofili).

Le supposte sono preparazioni solide a dose unica. Oltre a saggi per assicurare la loro qualità microbiologica, su di esse si eseguono i seguenti test tecnologici:

- 1) Caratteristiche organolettiche
- 2) Uniformità delle unità di dosaggio
- 3) Determinazione del tempo di rammollimento di supposte lipofile
- 4) Resistenza alla rottura di supposte ed ovuli
- 5) Test di disaggregazione delle supposte e degli ovuli
- 6) Test di dissoluzione per supposte

I test tecnologici di controllo e di qualità possono essere:

- test distruttivi: faccio un test e il mio campione non c'è più
- test non distruttivi: si effettua un test su un campione e alla fine ho ancora il campione. I test distruttivi si fanno su campioni, i test non distruttivi si possono anche fare su tutte le unità di quel lotto.

Nelle comprimitrici rotative industriali tutte le compresse vengono pesate, e vengono scartate quelle che non rientrano. Un test distruttivo è ad esempio la durezza, la disaggregazione, la dissoluzione.

1. Caratteristiche organolettiche (aspetto)

Le caratteristiche organolettiche da valutare sono il **colore** e l'**aspetto**. Si vanno a sezionare le supposte in modo longitudinale e vado a vedere che non ci siano segmenti, bolle d'aria, ovvero controllo che siano uniformi dal punto di vista dell'aspetto.

2. Uniformità delle unità di dosaggio

Le supposte soddisfano al saggio delle unità di dosaggio o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e/o a quello di uniformità di massa.

A) UNIFORMITA' di MASSA delle forme farmaceutiche a DOSE UNICA

E' il saggio già visto per le forme farmaceutiche solide orali. Si esegue su 20 campioni, si determina la massa media e si individuano i due limiti. In questo caso la deviazione percentuale è 5%. Quando è prevista l'uniformità di contenuto, quella di massa non è richiesta.

B) UNIFORMITA' di CONTENUTO delle forme farmaceutiche a DOSE UNICA:

Anche questo saggio è già stato visto per le forme farmaceutiche solide orali. Si esegue quando il principio attivo è inferiore a 2 mg o al 2% della massa totale; si determina il contenuto di principio attivo di 10 campioni e si applicano i criteri di valutazione del saggio B (non più di tre campioni possono avere un contenuto al di fuori dei limiti compresi tra l'85% e il 115% del contenuto medio e nessun campione può avere un contenuto al di fuori dei limiti compresi tra l'75% e il 125% del contenuto medio)

Lezione di Tecnologia Farmaceutica #16 del 21/04/2023

Docente: Nadia Passerini

Sbominatore: Milla Mainenti

Revisore: Marta Canta

3) DETERMINAZIONE DEL TEMPO DI RAMMOLLIMENTO di SUPPOSTE LIPOFILE

Il saggio ha lo scopo di determinare, in condizioni stabilite, il tempo che passa prima che una supposta mantenuta in acqua rammollisca al punto da non offrire più a lungo resistenza quando viene applicato un peso definito.

Distinguiamo due tipi apparecchiature:

Apparecchiatura A

È costituito fondamentalmente da un tubo di vetro di un certo diametro e una certa altezza e da un'asta che termina con una parte piatta; in cima all'asta è presente un piccolo ago metallico di 1mm.

Come avviene il test di determinazione del tempo di rammollimento? Si inserisce un volume pari a 10 ml alla base del tubo di vetro e si fa il test a 36,5 gradi; dopodiché si inserisce all'interno la supposta, l'asta e si misura il tempo necessario fino a che l'asta non scende alla base di vetro; sappiamo che le supposte lipofile se non fondono a temperatura corporea non possono liberare il principio quindi eseguiamo questo test per capire se le caratteristiche della supposta sono tali da liberarlo.

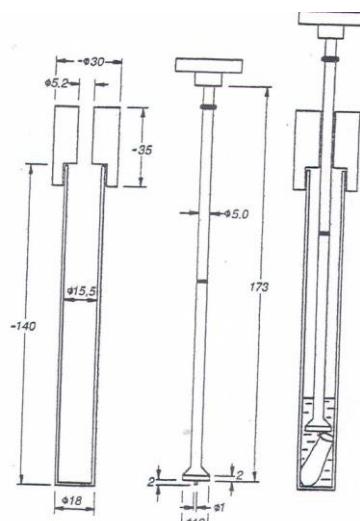


Figura 2.9.22.-1
Dimensioni in millimetri

Apparecchiatura B

È sempre un tubo di vetro ma quello che cambia è che il tubo alla fine non è liscio, presenta un restringimento; si inserisce sempre una quantità di acqua alla base del tubo il tutto termostatato a 36,5 gradi e la supposta viene collocata sopra al restringimento quindi non è immersa; in questo modo determiniamo il tempo di rammollimento dove l'asta dovrà raggiungere la parte ristretta del tubo di vetro.

4) RESISTENZA ALLA ROTTURA DI SUPPOSTE ED OVULI

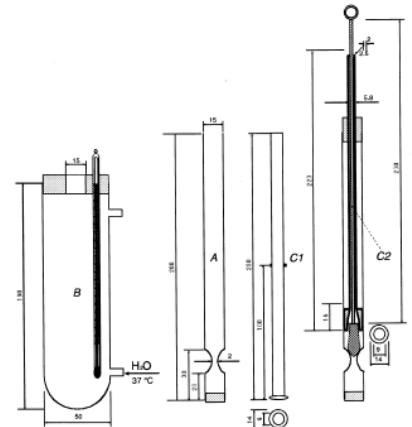
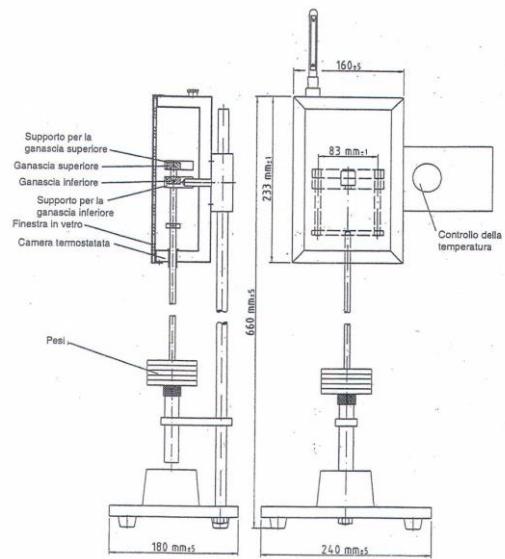


Figura 2.9.22.2. Apparecchiatura B per la misura del tempo di rammollimento di supposte lipofile.
Dimensioni in millimetri.

Questo tipo di test si fa perché è vero che le supposte e gli ovuli devono rammollire ma devono essere solida a temperatura ambiente quindi con questo test valutiamo la resistenza alla rottura di supposte ed ovuli, fatti con eccipienti grassi, misurando la massa necessaria per romperli per pressione.

Andiamo quindi a determinare la forza necessaria per andare a rompere le supposte che in questo sono appunto tenute a temperatura ambiente.

L'apparecchiatura è costituita da un sistema termostatato a 25°C al cui interno ci sono due ganasce e poi si vanno ad applicare dei pesi crescenti così da valutare quando si romperà la supposta.

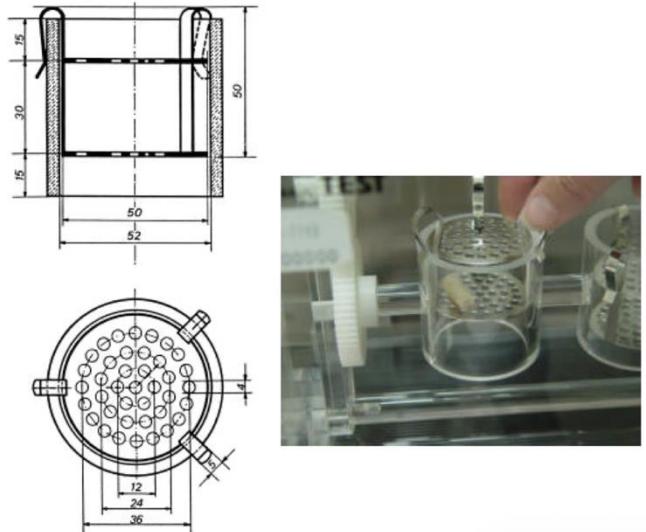


5) TEST DI DISAGGRAGAZIONE DELLE SUPPOSTE E DEGLI OVULI

Le supposte che non sono destinate al rilascio modificato o ad un'azione locale prolungata, devono soddisfare questo saggio.

Le supposte con eccipienti lipofili devono disaggregare in acqua entro 30 min, mentre quelle costituite da eccipienti idrosolubili entro 60 min.

È un sistema di vetro in cui ci sono due basi forellate e il tutto è inserito in un Becker molto grande riempito di acqua sempre termostato a temperatura corporea; il test si effettua su 3 supposte o 3 ovuli e la cosa particolare in questo test è che ogni 10 minuti viene girato il sistema al fine di andare a vedere se alla fine le supposte sono completamente disaggregate.



6) TEST di DISSOLUZIONE

questo test può servire per:

- controllo di qualità
- “screening” di formulazioni durante la fase preformulativa.

Nel caso delle supposte, il saggio è usato soprattutto nel controllo di qualità, in quanto i dati ottenuti in vitro sono molto più difficilmente correlabili al comportamento in vivo rispetto al test di dissoluzione delle f.f. solide orali oppure al test di penetrazione delle preparazioni semisolide per applicazione cutanea.

Nel caso di controllo qualità, è richiesto per supposte a rilascio modificato oppure ad un’azione locale prolungata.

Si può eseguire con uno degli apparecchi di dissoluzione visti per le f. f solide orali.

Nel caso di supposte lipofile, si può impiegare l’apparecchio a flusso continuo descritto in FU e Farm Europea per il saggio di dissoluzione delle forme farmaceutiche solide lipofile.

Saggio di dissoluzione delle forme farmaceutiche solide lipofile

Questa apprecciatura è la più adatta per effettuare un test di dissoluzione su ovulo o supposta; in questo caso La camera è suddivisa in due parti che comunicano sopra e la supposta viene messe da un lato e c’è l’entrata del fluido di dissoluzione; è molto importante la parte centrale dell’apparecchio perché nel caso delle supposte lipofile che a t corporea fondono e portano alla formazione di una bolla d’olio che viene raccolta nella parte centrale altrimenti il tutto si intaserebbe.

Il test di dissoluzione nel caso di una supposta idrofila può essere effettuato utilizzando l’apparecchio a sistema rotante mentre con la lipofila quello appena descritto.

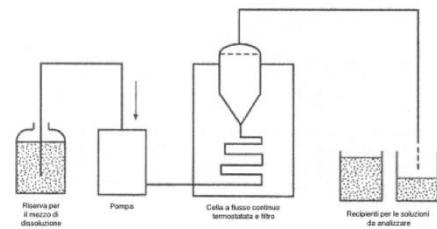


Figura 2.9.42.-1. Apparecchio a flusso continuo

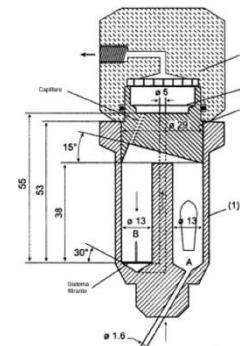


Figura 2.9.42.-2. - Cella a flusso continuo
Dimensioni in millimetri

SAGGI sulle PREPARAZIONI VAGINALI

Secondo FU XII Ed, le prep. vaginali si suddividono in:

ovuli, compresse e capsule, soluzioni, emulsioni e sospensioni, compresse per soluzioni e sospensioni vaginali, preparazioni semisolide, schiume e tamponi vaginali. In generale sono usati per un'azione **LOCALE**.

Prendiamo in esame solo i saggi sugli OVULI.

Gli ovuli sono preparazioni solide a dose unica; oltre a saggi per assicurare la loro qualità microbiologica, su di essi si eseguono gli stessi tests tecnologici previsti per le supposte:

1) CARATTERISTICHE ORGANOLETTICHE (ASPETTO)

2) UNIFORMITA' DELLE UNITA' DI DOSAGGIO

Gli ovuli soddisfano al saggio delle unità di dosaggio o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e/o a quello di uniformità di massa.

3) DETERMINAZIONE della RESISTENZA ALLA ROTTURA

Si esegue con l'apparecchio già visto per le supposte; si esegue solo su ovuli con eccipienti lipofili.

4) TEST di DISAGGRAGAZIONE delle SUPPOSTE e degli OVULI

Gli ovuli che non sono a rilascio modificato devono soddisfare questo saggio, eseguito come già visto per le supposte. Gli ovuli, se non diversamente giustificato ed autorizzato, devono disaggregare in acqua **entro 60 min.**

5) TEST di DISSOLUZIONE

Nel caso di controllo qualità, è richiesto dalla FU per ovuli a rilascio modificato oppure ad un'azione locale prolungata. Si può eseguire con uno degli apparecchi di dissoluzione già visti.

In questo modulo verranno trattate le preparazioni liquide e le semi-solide per applicazione cutanea.

L'esame di questo modulo **deve essere sostenuto nello stesso giorno** del modulo della prof. Passerini e il voto è una media pesata delle due parti.

PREPARAZIONI LIQUIDE

Le preparazioni liquide si suddividono in base all'aspetto in: soluzioni e sistemi dispersi (cioè dispersioni colloidali, suspensioni ed emulsioni).

Possono anche essere classificate in base alla via di somministrazione, fermo restando che sia le soluzioni che i sistemi dispersi possono essere somministrati attraverso tutte le seguenti vie:

- Per uso orale
- Per applicazione cutanea
- Preparazioni nasali
- Preparazioni oftalmiche
- Preparazioni oromucosali
- Preparazioni per irrigazione
- Preparazioni parenterali
- Preparazioni rettali

Si definiscono preparazioni parenterali (“parenterale” dal greco: fuori dall’intestino) tutte le preparazioni somministrate per via iniettiva. Sono preparazioni sterili, diversamente da quelle destinate all’uso orale.

Le preparazioni oromucosali agiscono a livello della mucosa orale.

Le preparazioni per applicazione cutanea sono: le creme, gli unguenti e le paste. Si tratta, nello specifico, di sistemi semi-solidi.

Le preparazioni ad uso oftalmico, anch’esse sterili, agiscono a livello oculare.

Le preparazioni nasali possono essere liquide, solide e semi-solide e vengono somministrate a livello della cavità nasale (da non confondere con la via inalatoria tramite aerosol).

In Farmacopea oltre alle monografie delle sostanze vi sono anche le monografie delle varie forme di dosaggio.

Soluzioni

Una soluzione è un sistema nel quale una o più molecole (dove per molecola si può intendere un principio attivo, un sale, una macromolecola, una proteina,...) sono molecularmente disperse nel solvente al fine di ottenere una sola fase. Una soluzione rappresenta la dispersione molecolare del soluto nel solvente.

Una soluzione deve essere limpida, non deve presentare particelle sospese né corpi di fondo, non deve essere necessariamente trasparente (una soluzione può anche essere colorata a patto che sia limpida e non torbida).

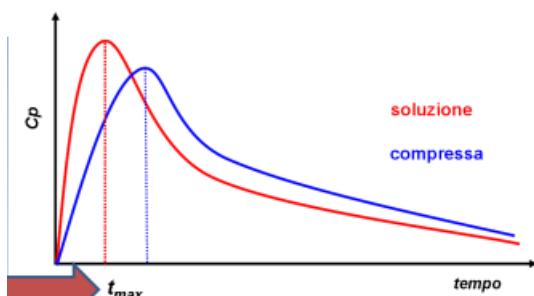
Queste soluzioni possono essere preparazioni monodose, cioè confezionate in un contenitore adatto ad una singola somministrazione, oppure multidose (mediante un misurino viene prelevata la dose necessaria seguendo attentamente le istruzioni).

Le soluzioni possono essere somministrate per tutte le vie di somministrazione possibili.

Essendo il principio attivo molecularmente disperso, quando il paziente assume una soluzione, questa si miscela immediatamente con i fluidi biologici (ad esempio il fluido gastro-intestinale) e il principio attivo stesso è già pronto per essere assorbito, in quanto già solubilizzato.

In questo caso, il passaggio che potrebbe limitare la biodisponibilità, è l'attraversamento della membrana plasmatica, se il principio attivo non presentasse un carattere sufficientemente idrofobico.

Al contrario, quando una compressa viene assunta per via orale, in primo luogo deve essere disaggregata. In tal caso lo step limitante è la dissoluzione del principio attivo che è governata dalla legge di Noyes-Whitney (questa equazione, insieme a quella di Fick e quella di Stokes, va assolutamente saputa altrimenti l'esame non continua). Arrivato in soluzione, il principio attivo si miscela con i fluidi biologici. Pertanto, solo quando una compressa si è sciolta, dopo queste fasi preliminari, si assiste alla permeazione del principio attivo; mentre con una soluzione, l'assorbimento, sempre che il principio attivo permei, è più veloce del 30%.



Questo grafico riporta la differenza di concentrazione plasmatica in funzione del tempo confrontando la soluzione (in rosso) con la compressa (in blu).

Si nota che con la soluzione il picco massimo di concentrazione plasmatica viene raggiunto in tempi molto più brevi a differenza della compressa in cui vi sono le fasi preliminari legate alla dissoluzione. Questo è il vantaggio principale di avere una soluzione: il principio attivo è già pronto per essere assorbito.

Inoltre, chi ha problemi di deglutizione non può assolutamente usare capsule e compresse. Analogamente, per i bambini si utilizzano principalmente forme liquide perché non riescono a deglutire le compresse.

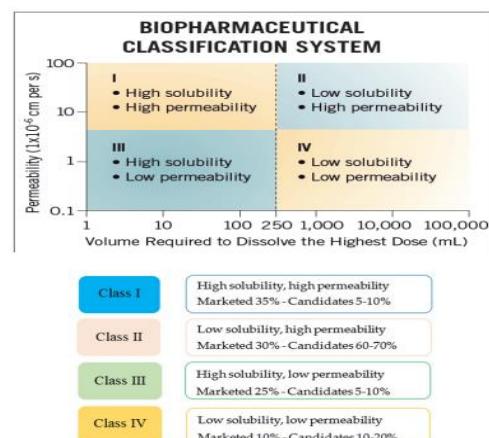
BCS

Il BCS (sistema di classificazione biofarmaceutica) suddivide i farmaci in 4 classi in base alla loro solubilità e alla loro permeabilità riferendosi alla dose terapeutica del principio attivo:

Esempio: la dose terapeutica minima per un adulto di tachipirina è 500 mg.

Se, ad esempio, 500 mg si solubilizzano in 250 ml di un fluido da pH 1 a 7,5 a 37° significa che il farmaco è solubile e, se il 90% di quella dose è assorbito, allora il principio attivo è anche permeabile. Entrambi questi fattori sanciscono l'appartenenza del principio attivo alla classe 1.

I farmaci della classe 1 sono i candidati ideali per fare una soluzione.



Nella classe 2, invece, subentra un problema. Appartengono, infatti, a questa classe i farmaci la cui dose non è solubile nel dato range di pH e in 250 ml, ma sono permeabili. I farmaci della classe 2 non hanno problemi di assorbimento attraverso le membrane, ma lo step limitante è la solubilità, per cui bisogna attuare strategie di natura tecnologica adatte per portarli in soluzione.

Un farmaco della classe 3 è caratterizzato, al contrario, da alta solubilità e bassa permeabilità che va migliorata attraverso opportune strategie.

Chiaramente con un farmaco della classe 4, essendo poco solubile e poco permeabile, la soluzione non è di certo la scelta più opportuna.

Come si evince dal grafico, la gran parte dei farmaci in commercio (circa il 35%) è in classe 1. Anche la classe 2 contiene un buon numero di farmaci in commercio (30%) e un gran numero di nuovi farmaci candidati all'entrata in commercio (60%).

Il problema della solubilità in acqua è un punto cruciale perché se una sostanza non è solubilizzata questa non agisce (“corpora non agunt nisi soluta”). Uno degli obbiettivi della tecnologia farmaceutica è di portare in soluzione questi principi attivi poco solubili in acqua o di creare delle preparazioni che si solubilizzino in seguito alla somministrazione.

I farmaci di classe 3 (25%) e di classe 4 (10%) sono ancora meno, poiché, a causa del problema di solubilità e permeabilità, richiedono delle dosi maggiori.

Formulazione delle soluzioni

Nel fare una soluzione bisogna tenere in considerazione che non necessariamente la soluzione è il prodotto finale, ma questa può rappresentare anche un intermedio di preparazione (nella granulazione, ad esempio, si aggiunge una soluzione ad una miscela di polveri per granulare).

Pensando, però, alla soluzione come medicinale finito non si può prescindere dalle proprietà chimico-fisiche che questa deve possedere.

• CHIMICHE

- **Concetto di solubilità e velocità di solubilizzazione**
- **Parametri chimico-fisici che influenzano la solubilità**
- **Ionizzazione di farmaci in soluzione**
- **Uso di additivi**

• FISICHE

Proprietà additive

Proprietà costitutive

Proprietà colligative:

- **abbassamento della tensione di vapore**
- **innalzamento del punto di ebollizione**
- **abbassamento del punto di congelamento**
- **pressione osmotica**

6

N.B.: si parla di solubilità in acqua perché tutte le preparazioni somministrate per via orale usano come solvente l'acqua; tuttavia, è possibile comunque aggiungere altri solventi, purché questi siano miscibili con l'acqua e non siano tossici.

Proprietà chimiche

Presi una molecola da solubilizzare bisogna capire, in base alla struttura, quali sono i fattori che possono portarla e mantenerla in soluzione. Infatti, non è importante soltanto ottenere una soluzione di una qualsiasi preparazione farmaceutica, ma anche garantirne la stabilità per tutto il periodo indicato dalla data di scadenza (se il farmaco precipita dalla soluzione allora non è stata creata una soluzione).

Le soluzioni devono essere stabili nel tempo.

legge di Noyes-Whitney

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h}(Cs - C)$$

Il processo di trasferimento delle molecole o degli ioni dallo stato solido alla soluzione è noto come dissoluzione. La velocità di dissoluzione è regolata dalla legge di Noyes-Whitney, la quale afferma che la quantità di sostanza che si solubilizza nell'unità di tempo dipende dal coefficiente di diffusione (D), dall'area superficiale (S) diviso lo spessore dello strato fisico che circonda la superficie della particella che si sta dissolvendo, per la differenza di due concentrazioni. Cs è la concentrazione di saturazione, ovvero la solubilità di quella sostanza nella soluzione, mentre C è la concentrazione al tempo t nel processo di dissoluzione.

In questa equazione c'è una stretta correlazione tra la velocità di dissoluzione, l'area superficiale e la solubilità. Si aumenta, quindi, la velocità di dissoluzione di un farmaco se viene aumentata la sua area superficiale (l'area superficiale di una polvere viene aumentata attraverso la macinazione). La solubilità è detta anche solubilità all'equilibrio ed è un parametro fondamentale da conoscere quando viene fatta una soluzione con il determinato farmaco.

La concentrazione di saturazione deve essere determinata a livello sperimentale. Nella pratica si prende una beuta o un becher con un certo volume di acqua e si fissa la temperatura dapprima a 25° (temperatura ambiente) e poi a 37° (temperatura corporea). Si aggiunge gradualmente una quantità crescente di principio attivo avendo cura di agitare costantemente. Si procede con le aggiunte finché non si ottiene un corpo di fondo. Dopo aver atteso 48h o 72h (per farmaci poco solubili), si filtra e si stabilisce il valore sperimentale di solubilità all'equilibrio alla data temperatura, cioè la solubilità all'equilibrio tra il soluto e la quantità indisciolta che forma il corpo di fondo stesso.

Lezione di tecnologia farmaceutica #17 del 27/04/2023

Docente: Beatrice Albertini

Sbominatore 2: Chiara Zecardi

Revisore: Cristiano Pedron

PREPARAZIONI LIQUIDE

La solubilità di un farmaco dipende:

1. dalla sua concentrazione in soluzione;
2. dalle sue caratteristiche chimico-fisiche;
3. dal suo grado di ionizzazione in soluzione;
4. dal solvente, poiché solventi diversi hanno caratteristiche diverse, come la costante dielettrica, la polarità, possono solvatate diversamente la sostanza;
5. dalla temperatura;
6. dall'aggiunta di additivi;

1. Concentrazione del farmaco in soluzione

La concentrazione di saturazione si determina sperimentalmente. Possiamo comunque andare a consultare la Farmacopea Europea che ci fornisce una tabella che ci dice le parti di solvente per una parte di soluto, ovvero il peso di solvente necessario per solubilizzare 1 g di soluto. E abbiamo delle definizioni che non corrispondono alla solubilità, ma ci danno un'indicazione di come si può comportare il nostro farmaco.

Slightly soluble (poco solubile), Very slightly soluble (molto poco solubile) e Practically insoluble (praticamente insolubile). Quest'ultimo è presente solo nella farmacopea americana e non in quella europea. Quindi quando troviamo che la solubilità di un principio attivo è nel range 1-10 mg/mL, siamo di fronte ad un principio attivo molto poco solubile e dobbiamo adottare delle strategie per

solubilizzarlo, soprattutto se la sua dose è molto elevata e quindi non è un farmaco molto potente. Nel caso di farmaci molto potenti, ma poco solubili siamo più fortunati poiché la dose è più bassa. Se, invece, il farmaco è come il paracetamolo che ha bisogno di 500 mg per avere raggiungere la dose, dobbiamo aggiungere degli additivi per solubilizzarlo.

Table 2.2 Descriptive solubility: USP and PhEur terms for describing solubility

Descriptive term	Parts solvent to 1 part solute (approximate weight of solvent (g) necessary to dissolve 1 g of solute)	Solubility range (mg mL ⁻¹)
Very soluble	Less than 1	≥ 1000
Freely soluble	1-10	100-1000
Soluble	10-30	33-100
Sparingly soluble	30-100	10-33
Slightly soluble	100-1000	1-10
Very slightly soluble	1000-10000	0.1-1
Practically insoluble*	More than 10000	≤0.1

*This term is absent from the PhEur.

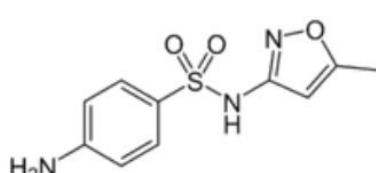
2. Caratteristiche chimico-fisiche dei farmaci

Parametri chimici

- Vado a vedere il coefficiente di ripartizione del farmaco identificato con P, o meglio come logP. Il logP è inferiore a zero per una sostanza idrofila, mentre è superiore a 0 per una sostanza lipofila. Dalle informazioni tabulate del logP del farmaco si può capire se è idrofilo o lipofilo. Se ho dei valori di logP pari a 2-3-4, ho un principio attivo molto lipofilo.

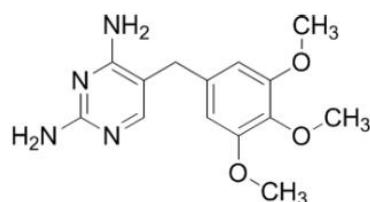
- Si può poi osservare la molecola e si vanno a vedere i descrittori molecolari, ovvero le dimensioni, la forma (catene lineari o ramificate), area superficiale della molecola di soluto. Questi influenzano il numero di molecole di solvente che possono disporsi intorno alle molecole di soluto (solvatazione).

Si può preparare una soluzione con sulfametossazolo e trimetoprim?



Sulfametossazolo

Water solubility: 610 mg/l (37°C)
MW: 253,279 g/mol
logP: 0.89



Trimetoprim

400 mg/l (25 °C)
290,32 g/mol
0.9

Potrei fare una soluzione molto acida per solubilizzare il trimetoprim, ma devo solubilizzare anche l'altra molecola. Il rapporto tra le due molecole è 1:5 e quindi il sulfametossazolo è 5 volte superiore del trimetoprim. Se solubilizzo il trimetoprim in soluzione acida non riesco a solubilizzare anche tutto il sulfametossazolo e poi non posso fare una soluzione a pH=1 o 2.

Andando a vedere la solubilità per il sulfametossazolo (0.6 mg/mL) siamo sotto la soglia dei 10 mg/mL e quindi è molto molto insolubile. La molecola non è molto grande e il ha un logP di 0.89.

Vado quindi a vedere il logP, la solubilità in acqua e la massa molecolare.

Questa è la formulazione del Bactrim. Considerando il dosaggio terapeutico di queste due molecole non riuscirò a solubilizzare tutta la dose necessaria per fare una soluzione. Infatti, la Bayer ha fatto: 80 mg/5 mL di trimetoprim e 400 mg/5 mL di sulfametossazolo, sospensione per uso orale. Non ha proprio pensato di fare una soluzione e quindi ha fatto una sospensione per uso orale. Se fosse solo trimetoprim si potrebbe riuscire a fare una soluzione.

Parametri fisici

- Dimensioni della polvere che devo solubilizzare poiché nell'equazione di Noyes-Whitney abbiamo l'area superficiale (S) che legata alle dimensioni con una formula.

$$S = \frac{6m}{d \rho}$$

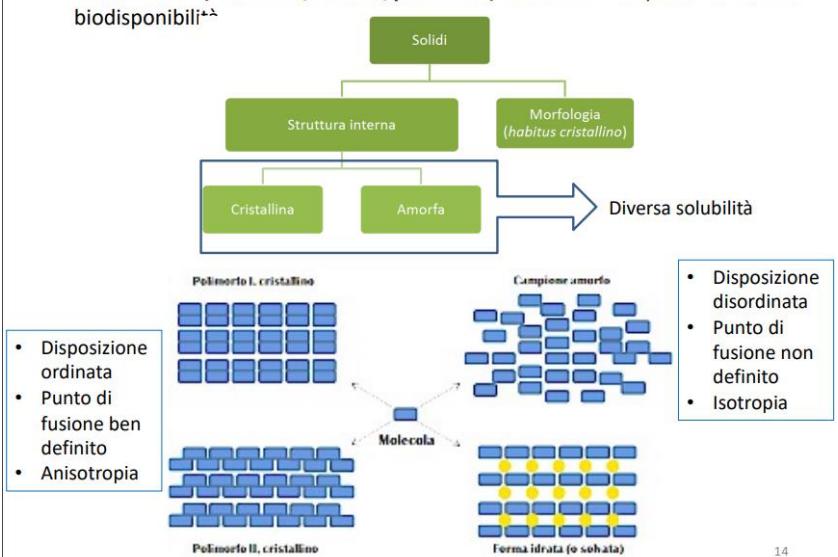
d= diametro medio della particella
m= massa delle particelle
 ρ = densità delle particelle

Quindi le dimensioni sono inversamente all'area superficiale. Più piccole sono le dimensioni, più è grande l'area superficiale e maggiore sarà la velocità di dissoluzione. Per questo motivo una macinazione potrebbe aiutare.

- Si può osservare che forma ha il cristallo e l'aspetto con cui si presenta si chiama habitus cristallino. Questi sono 5 habit diversi della stessa molecola che è il paracetamolo. A seconda del fornitore da cui lo prendo i cristalli possono avere forme differenti. La forma influenza l'area superficiale e quindi la velocità di dissoluzione, ma non solo, poiché le polveri che hanno forme piatte sono coesive e quindi sono aggregate tra di loro, poiché hanno dei lati piatti che tendono a stare attaccati tra loro. Ho una polvere che può essere fine microscopicamente, ma macroscopicamente ho degli aggregati di polvere e quando li devo andare a solubilizzare, questi preferiscono stare attaccati tra di loro che sono affini tra di loro piuttosto che stare a contatto con l'acqua.

- Un solido può avere una diversa struttura interna che può essere di tipo cristallino oppure può avere una struttura amorfa. Se ho una sostanza cristallina ho un reticollo ben preciso: mattoncini che si ripetono con una struttura ben precisa, quindi ho una disposizione ordinata. Una sostanza cristallina ha un punto di fusione ben definito. Una sostanza amorfa non ha un reticollo cristallino ben preciso, anzi è disorganizzato e ha una struttura interna che non si ripete ugualmente nello spazio. Questo fa sì che non abbia un punto di fusione, non fonde ad una temperatura specifica.

- **Stato solido (cristallino/amorfo/polimorfo):** influenza sul punto di fusione e biodisponibilità⁺⁺



Ha una temperatura alla quale si trasforma da solido rigido ad una struttura che rammollisce che si chiama stato gommoso. È una temperatura di transizione vetrosa, alla quale passa dallo stato vetroso allo stato gommoso. Tale temperatura è indicata T_g , dall'inglese *glass transition temperature*. Questo mi interessa quando faccio una soluzione poiché, essendo una sostanza cristallina con una struttura per ordinata e un punto di fusione definito, ha una solubilità più bassa rispetto alla corrispondente forma amorfica. Perché se trasformo il principio attivo cristallino nello stato amorfico, lo stato amorfico, essendo disordinato, ha bisogno di meno energia per essere portata in soluzione e quindi è più solubile. Una strategia attuata a livello industriale è quella di trasformare un farmaco dallo stato cristallino allo stato amorfico per poterlo solubilizzare. Lo stato amorfico è uno stato metastabile ed è molto più solubile.

Una sostanza cristallina può avere una struttura cristallina originale, ma si può trasformare in un'altra struttura cristallina che si chiama polimorfo. Ci possono essere dei polimorfi che sono tutti cristallini.

Il farmaco commerciale si trova nella forma polimorfica stabile che non cambia, però con opportuni metodi si può cercare di modificare il polimorfo originale in un altro polimorfo che è sempre cristallino, ma metastabile e quindi è più solubile di quello originale. Ho due strategie: o trasformiamo il solido in un altro polimorfo cristallino che è metastabile o nella forma amorfica.

Esistono delle molecole idrate che hanno nel loro reticolo delle molecole di idratazione (sono molecole legate chimicamente) e non è detto che la forma idrata sia più solubile di quella non idrata, anzi può essere il contrario per alcuni farmaci.

Posso agire quindi sullo stato solido.

Esempi:

1. Carbamazepina: ha tre polimorfi cristallini e la terza è quella stabile che è in commercio ed è la meno solubile. Quindi possono convertirla negli altri due polimorfi più solubile.
2. Praziquantel: è un farmaco usato il trattamento delle malattie neglette a livello pediatrico e quindi per il trattamento della schistosomiasi nei paesi in cui queste patologie hanno piede. È un farmaco ad alto dosaggio e quindi poco solubile. In laboratorio si è riusciti a trasformare la struttura di partenza in un polimorfo, non riportato in letteratura, e questo polimorfo ha una solubilità doppia della struttura di partenza. È stata trovata una nuova struttura cristallina che è molto più solubile e permette di abbassare la dose di farmaco da somministrare ai bambini.
3. Insulina: si somministra per via sottocutanea. Quando vedremo le forme parenterali vedremo come è stata modificata la struttura dell'insulina per modificare la sua solubilizzazione.

3) Grado di ionizzazione del principio attivo in soluzione

Dobbiamo capire se il nostro principio attivo è un elettrolita o meno. Ci sono delle sostanze (esempio: steroidi) che non sono degli elettroliti e quindi andranno ad interagire in maniera diversa con il solvente rispetto agli elettroliti che possono essere deboli o forti.

Dobbiamo tenere in considerazione, soprattutto nelle specie elettrolitiche, se ci sono varie specie elettrolitiche in soluzione che potrebbero andare ad interagire tra di loro e con l'acqua andando a modificare quella che è la concentrazione effettiva della sostanza in soluzione e possiamo avere una deviazione del comportamento ideale. Quella che dobbiamo andare a determinare, quindi, è l'attività che è il prodotto tra il coefficiente di attività molare e la concentrazione.

$$a = \gamma_c c$$

Il coefficiente di attività molare è uguale a 1 nei solventi puri. Nel momento in cui vado ad aumentare la concentrazione dell'elettrolita non è più uguale a 1, ma diminuisce e c'è una deviazione dell'attività dalla concentrazione teorica ideale.

Nelle soluzioni di non elettroliti l'attività è uguale alla concentrazione. In quelle di elettroliti deboli la differenza tra attività e concentrazione teorica ideale è trascurabile.

Nelle soluzioni di elettroliti forti e di elettroliti deboli con altri elettroliti, ad esempio, una soluzione tampone, è necessario calcolare l'attività. La posso andare a calcolare.

Il contributo di tutti gli ioni (cationi ed anioni) in soluzione all'attività totale della soluzione (**attività ionica media**, a_{\pm}) è descritta dalla seguente equazione:

$$a_{\pm} = \gamma_{\pm} m$$

dove m è la molalità e γ_{\pm} è il **coefficiente di attività ionica media**

$$-\log \gamma_{\pm} = z_+ z_- A \sqrt{I}$$

Il coefficiente di attività ionica media è influenzato dalla valenza, ovvero dal tipo di carica, da A che è strettamente legato alla costante dielettrica del solvente dalla forza ionica della soluzione. Quindi se ci sono molti elettroliti in soluzione, questi vanno a cambiare il coefficiente di attività molare in maniera significativa. Quando vado a formulare una soluzione ci sono tanti eccipienti che possono andare ad influenzare la forza ionica della soluzione. Quindi quando vado a solubilizzare il principio attivo devo tenere in conto di tutte le specie ioniche presenti in soluzione, per capire quale sarà la solubilità del principio attivo in quella soluzione con tutte quelle sostanze che ci sono dentro.

Posso andare a calcolare il grado di ionizzazione dei farmaci che corrisponde alla frazione di molecole disassociate in soluzione e dipende dal pH al quale mi trovo e l'equilibrio sarà spostato verso la forma dissociata o indissociata. Questo è importante da sapere quando faccio la soluzione perché se devo solubilizzare il p.a. in una soluzione tampone acida, devo sapere come si comporta il farmaco, ma lo devo sapere anche pensando a cosa succede al farmaco quando lo somministro, come cambia la sua dissociazione una volta che si trova a pH gastrico o intestinale o quando deve attraversare la membrana.

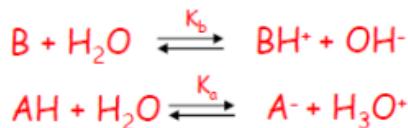
Fare delle previsioni sull'entità della sua dissociazione è importante per il suo assorbimento, distribuzione ed eliminazione.

Vado a fare una soluzione per uso orale e si parte dalla saliva che ha un pH di 6.5, poi arriva nel fluido gastrico a pH=1.5/2 (a stomaco vuoto) e poi arriva nell'intestino dove il pH va da 5 a 8.

Questo è importante per capire come si comporterà il farmaco nell'assorbimento.

Oppure se devo fare una soluzione che vada ad agire sulla pelle, devo sapere che la pelle ha un pH acido. Se deve agire nel sangue e quindi la devo iniettare, devo sapere che il sangue ha pH=7.4. Devo tenere conto del pH per poterlo solubilizzare e poi devo pensare come si comporta il farmaco a pH fisiologico. L'equazione di Henderson-Hasselbach in questo caso è fondamentale per sapere la relazione tra pH e la quantità di forma dissociata e indissociata.

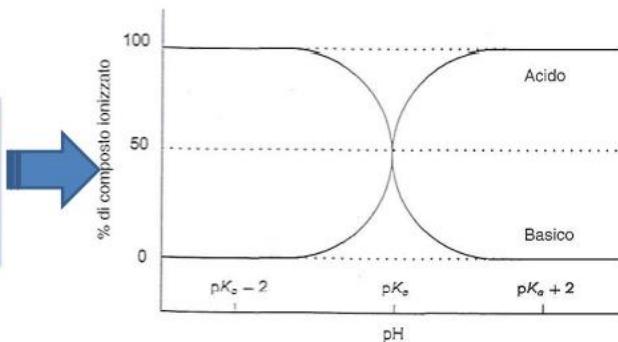
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$



$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

Un farmaco basico (base debole) si trova dissociato completamente al 100% quando si trova ad un valore di pH di due unità inferiori al suo pKa. Man mano che il pH aumenta, si arriva al 50% e poi diminuisce la dissociazione quando si trova ad un valore di due unità superiori al pKa. Viceversa, per un acido.

**Percentuale di ionizzazione
di farmaci debolmente acidi
o debolmente basici in
funzione del pH**



Questo è importante per sapere quant'è la quota dissociata e quindi solubilizzata e quella non dissociata. Posso calcolare il grado di dissociazione dell'aspirina facendo il rapporto tra le concentrazioni della forma dissociata e indissociata per cento e solo il 3,16% è dissociato a pH=2 e quindi è presente quasi esclusivamente nella forma indissociata e questo ci sta perché è un acido debole.

A livello plasmatico sarà il contrario e quindi l'acido debole è quasi completamente dissociato.

Solo la forma indissociata attraversa la membrana. Esempio: supponiamo di somministrare l'aspirina, l'acido acetilsalicilico va in soluzione, arriva nello stomaco e a pH acido è completamente indissociato e quindi solo la parte indissociata può attraversare la membrana ed essere assorbita. L'equilibrio poi si sposta, si riforma della forma indissociata che continua ad essere assorbita.

Quando di trova nel sangue prevale, invece, la forma dissociata. Ne devo tenere conto per capire l'entità dell'assorbimento di questo principio attivo.

Posso andare a calcolare la solubilità del farmaco a quel valore di pH utilizzando questa formula.

$$\text{pH} - \text{p}K_a = \log \left(\frac{S - S_0}{S_0} \right)$$

Per farmaci acidi

$$\text{pH} - \text{p}K_a = \log \left(\frac{S_0}{S - S_0} \right)$$

Per farmaci basici

Con S si indica la solubilità totale (data dalla somma della solubilità della specie dissociata e indissociata) con S_0 la solubilità della specie indissociata.

Grazie a queste equazioni si può calcolare la sua solubilità ad un dato pH proprio per fare una previsione.

Se il farmaco è anfotero, a quale pH mi devo mettere?

Se il farmaco è un acido debole per solubilizzarlo mi devo mettere ad un pH superiore di due unità al suo pK_a per averlo completamente dissociato. Viceversa, per la base debole.

Un farmaco anfotero si definisce così perché ha sia un gruppo acido sia un gruppo basico. Se mi trovo nella situazione di pH in cui la carica negativa è controbilanciata da quella positiva, alla fine la carica elettrica della molecola è nulla poiché le due cariche si neutralizzano e questa forma è detta **zwitterione**. Il pH al

quale corrisponde questa specie è detto punto isoelettrico e a questo valore la sostanza ha la minima solubilità. L'ossitetraciclina è un farmaco che presenta entrambi i gruppi (basico e acido) e al suo pI si forma lo zwitterione e si ha la minima solubilità del farmaco. Quindi, quando devo andare a solubilizzare tale farmaco per preparare la soluzione, devo scegliere un pH al di sotto o al di sopra del suo pI. Devo conoscere il pI per farmaci anfifili.

Ulteriori considerazioni

Gli acidi deboli a pH acido sono indissociati e quindi cosa potrebbe succedere? Inizialmente faccio la soluzione, ovvero solubilizzo l'acido debole portandolo ad un pH neutro o comunque più alto della sua pKa. Quando arriva nello stomaco, però, il rischio è che il farmaco possa precipitare. Questo succede per molti FANS, come la nimesulide che a gastrico precipita, ricristallizza perché è un acido debole (sostanza poco solubile in ambiente gastrico) e quindi anche se avevo messo dei componenti per poterla solubilizzare, quando si trova nello stomaco non riesce più a stare in soluzione. Questo lo devo prevedere. Se questo succede nello stomaco, non è un grosso problema poiché il farmaco ricristallizza in cristalli molto piccoli che, grazie alla motilità presente a livello gastrointestinale, pian piano ritornano in soluzione, si dissolveranno secondo la legge di Nosey-Whitney e possono essere assorbiti.

E se questo succede dopo un'iniezione? Il farmaco è solubilizzato nel liquido, lo inietto e dopo riprecipita. Se succede nel muscolo, cambia la cinetica poiché ho di nuovo una polvere che si deve risolubilizzare e piano piano si potrà dissolvere. Se succede, invece, nel sangue c'è il rischio che si formi un trombo.

Sono tanti gli aspetti formulativi che devo tenere in considerazione per fare una soluzione.

È importante conoscere la relazione tra il pH e la ionizzazione per andare a determinare la solubilità mediante l'equazione modificata di Henderson-Hasselbach, per fare previsioni sull'eventuale precipitazione dopo somministrazione e capire la quota dissociata e indissociata, che passerà attraverso le membrane.

Relazione tra pH e assorbimento di farmaci debolmente acidi o basici e loro sali

Devo valutare anche l'assorbimento. La forma indissociata passa attraverso le membrane e il farmaco con il logP maggiore è quello più idoneo, ma è quello che va in antitesi con la maggiore solubilità e quindi è sempre un compromesso. Devo tenere conto della sua pKa e quindi quale sarà la quota indissociata a quel valore di pH.

Devo tenere in considerazione anche la presenza di cibo nello stomaco. Alcuni farmaci vanno assunti a stomaco vuoto, altri a stomaco pieno perché influenza l'assorbimento. Nello stomaco vuoto il pH è molto acido (1.5-2), mentre lo stomaco pieno è un sistema diverso con pH=5-5.5. È un pH molto meno acido e sono presenti anche sostanze che possono favorire la solubilizzazione di farmaci poco solubili; quindi, l'assorbimento può aumentare per certi farmaci. Il fatto che ci sia scritto che il farmaco deve assunto a stomaco pieno è importante perché si è visto che si può aumentare la solubilizzazione e l'assorbimento.

Riassumendo:

- L'entità dell'assorbimento di un farmaco dipende quindi dal suo pKa, dal pH del mezzo e dalla sua lipofilia .**

- L'entità dell'assorbimento di un farmaco dipende anche dalla presenza di cibo e dall'aumento del pH gastrico.**



Solvente

La scelta del solvente è molto importante per la solubilizzazione di un composto, poiché in base allo stesso possono variare alcune proprietà come la *polarità*, la *costante dielettrica* e la *capacità di solvatazione*. La solvatazione è il termine generale che indica il legame tra solvente e le molecole del soluto; se il solvente è l'acqua si parla di *idratazione*.

Il solvente che viene utilizzato per la maggior parte delle preparazioni è l'**acqua**; esistono anche delle soluzioni a base oleosa (gli oli appunto), che però non possono essere assunte per via orale in quanto non verrebbero assorbite. Le soluzioni per uso orale sono quindi acquose.

Le soluzioni oleose le possiamo trovare per uso cutaneo o per uso intramuscolare (abbastanza dolorose) e in questo caso il principio attivo è idrofobico.

L'acqua è il solvente più polare, ha una costante dielettrica di circa 80, la più alta in assoluto.

Si possono poi utilizzare dei liquidi meno polari dell'acqua ma miscibili in essa: uno di questi è la *glicerina*, avente costante dielettrica pari a circa la metà di quella dell'acqua e che permette la solubilizzazione acidi o basi deboli parzialmente dissociati (permesso la solubilizzazione della sola porzione indissociata, che in acqua difficilmente si solubilizzerebbe).

Un altro solvente è l'*etanolo*, utilizzato sia per le soluzioni ad uso orale che per quelle ad uso cutaneo, ma con delle limitazioni; infatti, se ne aggiunge la minima quantità che permette la solubilizzazione.

L'*alcol benzilico* presenta una costante dielettrica molto più bassa, quindi è un solvente maggiormente lipofilo; viene utilizzato sia per uso orale che per uso iniettivo.

Table 23.4 Dielectric constants of some common pharmaceutical solvents at 25 °C

Solvent	Dielectric constant (no units, dimensionless)
Water	78.5
Glycerin	40.1
Methanol	31.5
Ethanol	24.3
Acetone	19.1
Benzyl alcohol	13.1
Phenol	9.7
Ether	4.3
Ethyl acetate	3.0

I solventi **polari** solubilizzano principalmente le specie elettrolitiche per via dell'elevata costante dielettrica: riducono le forze di attrazione tra gli ioni di carica opposta, formano i legami a idrogeno e rompono i legami covalenti.

I solventi **non polari** invece non formano legami ad idrogeno, possono formare solo deboli interazioni di Van der Waals.

In alcuni casi può essere utile miscelare solventi polari e apolari utilizzando come intermedi i solventi **semi-polari**: questi riescono a solubilizzare una piccola porzione di solvente apolare in quello polare.

Ad esempio, se in una soluzione ad uso orale si deve aggiungere come aromatizzante un olio essenziale, per avere la dispersione, bisogna aggiungere un solvente semi-polare come glicerina o etanolo, che aiutano la dispersione del solvente apolare in quello polare.

Per quanto riguarda l'idratazione bisogna fare una distinzione tra elettroliti e non elettroliti.

Nel caso di una sostanza **non elettrolita**, bisogna considerare che le interazioni con il solvente (grado di idratazione) possono variare in base alla molecola che si va a solubilizzare.

Per esempio, mannitollo e sorbitolo hanno una struttura molto simile, sono abbastanza solubili in acqua ma il sorbitolo ha una solubilità 3,5 maggiore volte rispetto a quella del mannitollo; questo perché cambia la disposizione assiale ed equatoriale dell'OH che viene maggiormente solvatato.

Il saccarosio è solubile in acqua, ma la sua solubilità dipende dalla concentrazione: ogni molecola di saccarosio ha bisogno di 6 molecole di idratazione per solubilizzarsi; se la concentrazione di saccarosio è molto alta deve quindi esserci una quantità sufficiente di acqua per la solvatazione.

Bisogna tenere bene a mente questo fattore perché se si deve portare in soluzione un principio attivo poco solubile, è necessario solubilizzare prima l'attivo del saccarosio: in generale, se si è in presenza di un farmaco poco solubile, questo **non** deve mai essere aggiunto dopo aver solubilizzato il componente più

solubile; si parte sempre dal componente **meno solubile**, aggiungendo poi quello più solubile. Questo perché se aggiungessimo prima il saccarosio, sottrarrebbe l'acqua di solvatazione al principio attivo che farà più fatica ad andare in soluzione.

Le specie ioniche interagiscono con l'acqua a seconda alla grandezza dello ione, e per questo sono quelle che vi si legano più saldamente.

Temperatura

Normalmente, per facilitare la solubilizzazione di una sostanza si ricorre a un riscaldamento.

Questo perché il coefficiente di attività di una soluzione dipende dal grado di ionizzazione e dalla costante A, che a sua volta dipende sia dalla costante dielettrica del solvente che dalla temperatura del solvente, secondo il principio di Le Châtelier.

In realtà non è sempre detto che aumentando la temperatura aumenti anche la solubilizzazione dell'attivo, infatti bisogna valutare se il processo è **endotermico** o **esotermico**.

Nella maggior parte dei casi, fornendo calore, il principio attivo si solubilizza più velocemente: in questo caso il è processo endotermico (serve calore per avere dissoluzione) e l'entalpia del processo è positiva. Se invece la solubilizzazione avviene con un processo esotermico (entalpia negativa), fornendo calore viene rallentata; la sostanza si scioglie cedendo calore: NaOH non deve essere scaldata per avere solubilizzazione, poiché cede calore durante il processo di solubilizzazione.

NaCl si scioglie indipendentemente dal fatto che si abbia un cambiamento della temperatura, in quanto non assorbe e non rilascia calore durante il processo di solubilizzazione.

Infine, si possono avere delle differenze a seconda che il sale sia in forma anidra o idrata: Na₂SO₄ se in forma decaidrata si scioglie con un processo endotermico; se in forma anidra (a una T > 32°C) il processo di solubilizzazione è di tipo esotermico.

In generale, $\Delta H_{\text{solubilizzazione}} = \Delta H_{\text{sublimazione}} + \Delta H_{\text{idratazione}}$
quindi se il calore di idratazione è maggiore di quello di sublimazione, il sale sarà solubile.

Additivi

Vi sono casi in cui è molto difficile portare in soluzione il principio attivo, per cui bisogna ricorrere all'utilizzo di additivi. Per "additivo" si intende una sostanza che agisce da intermediario tra principio attivo e solvente, e che favorisca le interazioni tra farmaco e solvente.

Gli additivi si suddividono in:

- *Sali*;
- *Cosolventi* (liquidi): aiutano il solvente principale nella solubilizzazione dell'attivo;
- *Tensioattivi*: formano strutture che prendono il nome di *micelle*;
- *Ciclodestrine*, o altre sostanze polimeriche che vanno ad agire da agenti complessanti;
- *Idrotropi*.

Sali

I sali vengono aggiunti per facilitare la solubilizzazione del principio attivo; l'effetto che si ottiene può però essere diverso:

- se l'aggiunta del sale favorisce la solubilizzazione del principio attivo si parla di processo *salting in*;
- se il sale aggiunto alla soluzione riduce la solubilità del principio attivo si parla di processo *salting out*, e può portare alla *precipitazione* del farmaco che era stato solubilizzato.

L'effetto dell'additivo può modificare in senso positivo o negativo la solubilità del principio attivo. Se influenza la solubilità in modo negativo, il sale non interagisce con il principio attivo, ma va a sottrarre acqua di idratazione al farmaco che precipita (la sua aggiunta è controproducente).

Ci sono casi in cui i sali hanno effetto positivo e quindi si solubilizza una maggiore quantità di attivo.

L'effetto dell'utilizzo di additivi sali si può quantificare con l'**equazione di Setschenow**:

$$\log \frac{S}{S_0} = K \cdot C_a$$

dove S è la solubilità in presenza dell'additivo, S_0 è la solubilità senza l'additivo (sostanza pura), C_a è la concentrazione dell'additivo e K è il coefficiente di salting.

K è positivo quando il coefficiente di attività aumenta all'aggiunta dell'additivo; è negativo quando diminuisce.

L'aggiunta di una sale a una soluzione alla soluzione per aumentare la solubilità del principio attivo non deve essere confusa con la formazione del sale del principio attivo (**salificazione del principio attivo**).

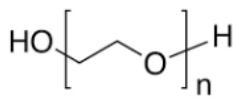
Per esempio, l'Ibuprofene è un FANS ed è poco solubile, appartiene alla classe II del sistema BCS. Per renderlo solubile viene trasformato in un sale sodico o in un sale di lisina. Si tratta di un'altra entità chimica: dal punto di vista regolatorio Ibuprofene e Ibruprofene sale di lisina sono sostanze diverse, perché hanno caratteristiche chimico-fisiche diverse (punto di fusione, solubilità, igroscopicità, sapore, struttura cristallina, ...).

Cosolventi

I cosolventi sono sostanze liquide, miscibili in acqua, che solubilizzano la porzione indissociata del farmaco mentre quella ionizzata è solubilizzata dall'acqua. Diminuendo la dissociazione dell'elettrolita, la pKa della sostanza aumenta.

Si tratta di solventi organici, ma in ambito farmaceutico, per uso orale, se ne usano pochi poiché tossici. Gli unici a disposizione farmaceutica sono: etanolo (con limiti di concentrazione max 12%), glicerolo, glicole propilenico, PEG 400, sorbitolo.

➤ PEG (polietilenglicole)



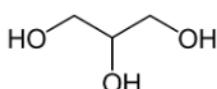
PEG > 1000: solido, ad alto peso molecolare

PEG < 1000: liquido, a basso peso molecolare → utilizzato come cosolvente (PEG 400, dove PM=400).

Il nome commerciale è Macrogol.

È molto igroscopico, soprattutto se a basso peso molecolare, quindi deve essere conservato in modo adeguato.

➤ Glicerina e glicerolo

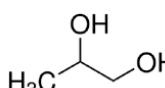


Il glicerolo è la sostanza pura mentre la glicerina è un derivato che contiene glicerolo (85-95%).

Spesso però vengono usati come sinonimi, infatti quando noi diciamo glicerolo, in realtà ci stiamo riferendo alla glicerina (è quella utilizzata in tutte le preparazioni).

È un liquido viscoso, ha densità maggiore rispetto all'acqua ed è igroscopico, quindi assorbe umidità dall'aria.

➤ Glicole propilenico



Meno idrofilo, incolore, meno denso dell'acqua e miscibile. È molto igroscopico, perciò, deve essere conservato in recipienti ben chiusi.

Tensioattivi e agenti complessanti

I tensioattivi sono molecole *anfifiliche* o *anfipatiche*, ovvero che hanno una parte idrofila (testa) e una parte lipofila (coda) nella molecola. Sono chiamate anche surfactante (tradotto dall'inglese surfactant).

Queste sostanze, grazie alla loro struttura e in determinate condizioni di concentrazione, formano una

micella, si auto-assemblano nella struttura micellare: la disposizione avviene in

modo che tutte le teste idrofile siano orientate verso l'acqua, mentre le code

idrofobiche siano rivolte verso l'interno (*core idrofobico*). Questa struttura

globulare, nell'ordine dei nanometri, non è visibile: la soluzione è trasparente, al

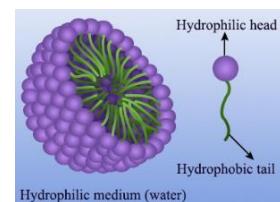
massimo un po' torbida. Non si tratta di strutture solide, bensì di vescicole liquide.

Il core idrofobico è adatto per solubilizzare un farmaco poco solubile; il fenomeno

prende il nome di **solubilizzazione micellare**: per solubilizzare un principio attivo idrofobico (steroidi,

vitamine insolubili) si prepara una soluzione micellare con il tensioattivo e si aggiunge il farmaco. Questa

tecnologia è utilizzata per produrre i colliri, soluzioni oftalmiche, per solubilizzare steroidi che altrimenti non sarebbero solubili.



Gli agenti complessanti sono sostanze che formano un **complesso** con il principio attivo; in questo modo viene portato in soluzione con una concentrazione che è superiore della sua solubilità in assenza del complessante.

L'agente complessante più utilizzato in ambito farmaceutico è il PVP (polivinilpirrolidone), un polimero, idrocolloide solubile in acqua e di origine completamente sintetica. È presente in vari pesi molecolari (PVPK 15, 30, 90, ... maggiore è il PM).

Un esempio commerciale in cui il PVP è utilizzato per portare in soluzione una sostanza idrofobica è il Betadine, un disinfettante ad uso cutaneo o ginecologico, a base di iodio.

Lo iodio è una sostanza praticamente insolubile in acqua; da quel po' che se ne scioglie, si forma HI e HIO_3 che sono vescicanti nei confronti della cute e delle mucose.

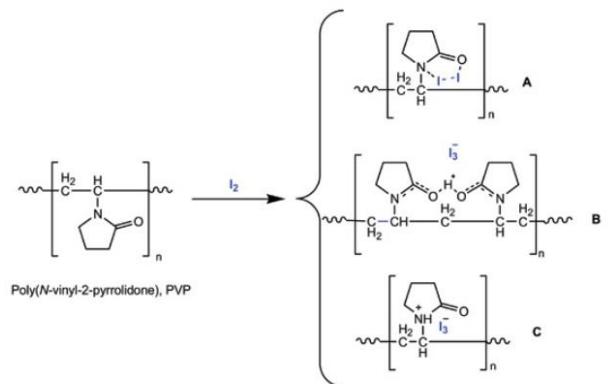
Lo iodio può quindi essere solubilizzato tramite complessazione.

Il PVP forma con lo iodio il complesso *iodopovidone* (complesso A nella figura), tra l' N e il carbonile.

In alternativa, lo iodio può essere solubilizzato in forma di complesso triioduro I_3^- (iodoforo, fonte di iodio) preparando una soluzione concentratissima di KI: gli ioduri complessano lo iodio a dare I_3^- . Quindi si favorisce la solubilizzazione dell'attivo aggiungendo prima un sale (*salting in*).

Al contrario di quanto detto in precedenza, in questo caso si solubilizza prima la specie più solubile (KI) e successivamente quella meno solubile (I_2), perché si sfrutta il processo di salting in.

Il complesso triioduro può poi essere fatto interagire con il PVP per dare un complesso molto più stabile.

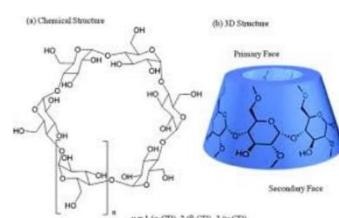


A, B, and C are the possible forms of $\text{I}_2@PVP$ complex

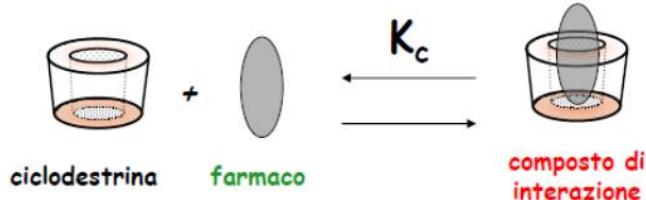
Un altro esempio di agenti complessanti sono le *cyclodestrine*, degli oligosaccaridi ciclici non riducenti, formati da unità di glucosio legate tra loro dal legame 1,4 glicosidico. A seconda del numero di unità si distinguono in α (6 unità), β (7 unità) e γ (8 unità).

Le cyclodestrine hanno una struttura a **toroide**: le singole unità di glucosio si orientano gli ossidrili verso la fase aquosa gli ossidrili mentre lo scheletro carbonioso è rivolto verso l'interno. Analogamente alla micella, abbiamo la parte idrofila rivolta verso l'esterno e il core idrofobico è interno e permette di ospitare un farmaco idrofobico o poco polare.

In pratica, si solubilizza prima la cyclodestrina poi si aggiunge il farmaco: il complesso di interazione che si forma si chiama *host-guest* ed è più solubile (quindi solubilizza una maggiore quantità di attivo).



È fondamentale che il complesso farmaco-cyclodestrina sia in equilibrio con le due specie libere e quindi le interazioni **non** devono essere covalenti: quando il farmaco si avvicina alla membrana di una cellula per attraversarla, il complesso deve rilasciare l'attivo perché possa permeare (il complesso cyclodestrina-farmaco non passa). Se le interazioni sono troppo forti, il farmaco rimane legato alla cyclodestrina e non diventa disponibile.



Il vantaggio delle micelle rispetto a questi complessi è che le sue dimensioni sono così piccole da permetterne la permeazione (insieme al farmaco) attraverso la membrana; in questo caso non c'è un equilibrio e neanche lo step unitario di assorbimento.

Gli *idrotopi* sono degli agenti complessanti. Inizialmente erano utilizzati solo per le sostanze organiche anioniche, ma si possono usare anche per quelle neutre e cationiche.

Gli idrotopi più comuni sono la nicotinamide, il sodio ascorbato, il sodio benzoato, il sodio salicilato e la piperazina.

Si tratta di molecole non classificabili come tensioattivi ma sono anfifile, quindi hanno una parte idrofila e una idrofobica; ad elevate concentrazioni hanno un meccanismo di azione simile a quello dei tensioattivi: si autoaggrediscono formando una struttura che orienta all'esterno le porzioni polari mentre all'interno ospita il principio attivo idrofobico.

A basse concentrazioni, gli idrotopi hanno effetto sinergico con l'acqua e possono formare con il farmaco certi legami favorevoli alla solubilizzazione.

La nicotinamide è il più efficiente tra quelli elencati: ad esempio, la nimesulide è poco solubile in acqua ma si solubilizza bene in presenza di questo idrotopo.

Permeabilità intestinale

Bisogna agire, per quanto riguarda le classi 4 e 3, sulla permeabilità intestinale.

Innanzitutto, l'assorbimento attraverso la parete intestinale può avvenire in vari modi, infatti si distingue la via paracellulare dalla transcellulare.

- **Paracellulare**

L'assorbimento avviene attraverso le giunzioni strette, che una volta aperte si comportano da canale idrofilo.

- **Transcellulare**

L'assorbimento avviene attraverso le pareti delle cellule; è una via idrofobica, che racchiude le vie di trasporto ad essa associate, che possono essere il:

- **Trasporto attivo e diffusione facilitata**

Entrambi processi saturabili.

- **Diffusione semplice**

Quest'ultima regolata dalla legge di Fick (aumentando la concentrazione aumenta il flusso, importante in quanto differisce dai processi saturabili utilizzati nel trasporto attivo).

- **Endocitosi**

Regola del cinque di Lipinski

Parlando di diffusione passiva possiamo sì aumentare la concentrazione, ma il farmaco ideale deve avere determinate caratteristiche, come per esempio la *regola di Lipinski* o *regola del cinque*.

I farmaci assorbiti per diffusione passiva per via orale obbediscono alla *regola del cinque di Lipinski*.

I fattori rilevanti perché un farmaco venga assorbito se somministrato per via orale implicano numeri che sono multipli di 5:

- PM < 500.
- Non più di 5 gruppi donatori di legami idrogeno.
- Non più di 10 gruppi accettori di legami idrogeno.
- Valore di logP compreso tra -1 e +5.

Penetration enhancer (promotori di assorbimento)

I promotori di assorbimento non aumentano la solubilità, ma sono additivi che aumentano la permeabilità della membrana. Queste sostanze sono classificabili per quanto riguarda l'uso orale in:

- Tensioattivi (ionici e non ionici).

- Sali biliari (anch'essi tensioattivi per uso orale, ottimi).
- Acidi grassi e derivati (tutti adatti ad uso orale).
- I polialcoli (efficaci ad uso cutaneo piuttosto che orale).
- I liposomi (li vedremo meglio nei sistemi farmaceutici a rilascio modificato).

Nella tabella sono riportati tutti i penetration enhancer, anche quelli non adatti alla somministrazione orale.

<u>Surfactants</u>	<u>Chelating agents</u>
<u>Ionic</u>	
Sodium lauryl sulfate	EDTA
Sodium laurate	Citric acid
Polyoxyethylene-20-cetyl ether	Salicylates
Laureth-9	<u>Sulfoxides</u>
Sodium dodecyl sulfate (SDS)	Dimethyl sulfoxide (DMSO)
Diocetyl sodium sulfosuccinate	Decylmethyl sulfoxide
<u>Nonionic</u>	<u>Polyols</u>
Polyoxyethylene-9-lauryl ether (PLE) (nonionic)	Propylene glycol
Tween 80 (nonionic)	Polyethylene glycol
Nonylphenoxypolyoxyethylene (NP-POE) (nonionic)	Glycerol
Polysorbates	Propanediol
<u>Bile salts and derivatives</u>	<u>Monohydric alcohols</u>
Sodium glycocholate	Ethanol
Sodium deoxycholate	Isopropanol
Sodium taurocholate	<u>Others (nonsurfactants)</u>
Sodium taurodihydrofusidate (STDHF)	Urea and derivative
Sodium glycodihydrofusidate	Unsaturated cyclic urea
<u>Fatty acids and derivatives</u>	Azone (1-dodecylazacycloheptan-2-one) (laurocapram)
Oleic acid	Cyclodextrin
Caprylic acid	Enamine derivatives
Mono(di)glycerides	Terpenes
Lauric acid	Liposomes
Linoleic acid	Acyl carnitines and cholines
Acylcholines	
Caprylic acid	
Acylcarnitine	
Sodium caprate	

Meccanismo d'azione generale dei promotori di assorbimento:

- Alterano la struttura della membrana perlopiù estraendo componenti lipidici o aumentandone la fluidità, e aumentano il trasporto per via transcellulare (tutti i tensioattivi funzionano in questo modo).
- Aumentano il trasporto per via paracellulare (tight junctions) in vari modi: chelano ioni calcio, modificando la pressione osmotica, alterando la struttura chimica delle giunzioni strette (tight junction).
- Favoriscono la permeazione alterando la struttura del muco e la sua reologia.
- Modificano le proprietà chimico fisiche del farmaco.
- Alcuni hanno un meccanismo completamente diverso, in quanto non interagiscono né con la membrana, né con la sostanza, ma inibiscono l'attività enzimatica (proteasi, peptidasì).

Riassumendo:

- Se ci troviamo di fronte ad un farmaco di classe 1 non c'è nessuna preclusione ad una via di somministrazione o ad una forma di dosaggio specifica.

- Nella classe 2 possiamo produrre sia delle forme solide (ma in questo caso bisogna agire sulla solubilità), sia delle forme in soluzione aggiungendo additivi (cosolventi, tensioattivi, complessanti...).
- Nella classe 3 bisogna aumentare la concentrazione nel lume intestinale ed introdurre dei promotori di assorbimento.
- Nella classe 4 invece si combinano le strategie della classe 2 e 3 (in ogni caso si potrebbe prediligere un'alternativa alla via orale).

BCS Class	Solubility	Permeability	Oral Dosage Form Approach	Chances of Non-oral Dosage Form being Required
1	High	High	Simple solid oral dosage form or solution	
2	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> Techniques to increase surface area like particle size reduction, <u>solid solution</u>, <u>solid dispersion</u> <u>Solutions using solvents and/or surfactants</u> 	
3	High	Low	Incorporate permeability enhancers, maximize local luminal concentration	
4	Low	Low	Combine 2 and 3	Lubrizol Life Science

PROPRIETÀ FISICHE DEI FARMACI IN SOLUZIONE

Possono essere classificate in colligative, additive e costitutive.

- **Proprietà colligative**

Quelle colligative dipendono principalmente dal numero delle molecole presenti nella soluzione e sono:

- **L'abbassamento della tensione di vapore.**
- **L'innalzamento del punto di ebollizione.**
- **L'abbassamento del punto di congelamento.**
- **La pressione osmotica.**

- **Proprietà additive**

Dipendono dal contributo totale di tutti gli atomi delle molecole, cioè dalla somma delle proprietà dei costituenti una soluzione (es. massa molecolare).

- **Proprietà costitutive**

Dipendono dall'arrangiamento degli atomi.

Ci soffermeremo soprattutto sulle colligative per quanto riguarda la formulazione dei medicinali.

Abbassamento della tensione di vapore

Da questa proprietà dipendono tutte le altre.

Quando un soluto *non* volatile (perché se fosse volatile avrebbe di default la sua tensione di vapore) è dissolto in un solvente liquido, la tensione di vapore del solvente si abbassa.

La tensione di vapore è regolata dalla **legge di Raoult**, che indica come la tensione di vapore di una soluzione dipenda dalla frazione molare del soluto:

$$P = P_0x$$

Con:

- P , che è la tensione di vapore della soluzione.
- P_0 , che è la tensione di vapore del solvente puro.
- x , che è la frazione molare del soluto.

Per capire a grandi linee come la tensione di vapore si abbassa, si immagini che in una soluzione si abbia la sostituzione di molecole di solvente presenti all'interfaccia solvente/aria con molecole di soluto, le quali contrariamente al solvente non possiedono una tensione di vapore e quindi non possono trasformarsi in vapore (determinando l'abbassamento della tensione di vapore della soluzione).

Innalzamento del punto di ebollizione

Nella preparazione di una soluzione, questa è la proprietà meno importante da tenere in considerazione.

Il punto di ebollizione di una soluzione corrisponde alla temperatura alla quale la tensione di vapore egualia la pressione atmosferica.

Visto che la tensione di vapore di una soluzione è minore di quella del solvente puro, il punto di ebollizione di una soluzione sarà maggiore di quello del solvente puro (si parla di “innalzamento ebullioscopico”).

$$\Delta T_e = k\Delta P$$

Ciò significa che per una stessa P esterna, occorre scaldare di più una soluzione rispetto al solvente puro per farla bollire.

Pertanto:

$$\Delta T_e = kx$$

L'innalzamento del punto di ebollizione è proporzionale alla frazione molare del soluto.

In soluzioni diluite:

$$x = \frac{m}{\frac{1000}{M}}$$

dove m è la molalità ed M è la massa molecolare del solvente, si può scrivere:

$$\Delta T_e = \frac{kMm}{1000} = k_e m$$

dove K_e è chiamata *costante ebullioscopica* e dipende dal solvente (innalzamento del punto di ebollizione per una soluzione 1 molale).

Abbassamento del punto di congelamento

Il punto di congelamento di un solvente è definito come la temperatura alla quale la forma solida e la liquida del solvente coesistono in equilibrio ad una pressione esterna fissa (1 atm).

A tale temperatura la forma solida e quella liquida hanno la stessa tensione di vapore.

In una soluzione questo non avviene perché la tensione di vapore della soluzione è inferiore a quella del solvente, quindi per ristabilire l'equilibrio si ha l'abbassamento della T di congelamento (“abbassamento crioscopico”).

$$\Delta T_c = K_c m$$

Tale abbassamento dipende:

- Dalla natura del solvente (K_c è la *costante di abbassamento crioscopico*).
- Dalla molalità del soluto in soluzione.

Per quanto concerne l'abbassamento crioscopico, vi sono delle applicazioni dal punto di vista della tecnologia farmaceutica:

- Questa proprietà è importante in alcune forme farmaceutiche, come per esempio supposte lipofile, se si considera non più il passaggio liquido-solido ma l'inverso, ovvero il solido-liquido.

Infatti, se nel burro di cacao o nei gliceridi sintetici si mette un principio attivo solubile, lipofilo, si ha un abbassamento del punto di fusione, e quindi la supposta non fonde + a 37° ma a minori temperature (e così per il punto di rammolimento).

Questo per una supposta non va bene, in quanto ne viene impedita la somministrazione. In questi casi si usa una cera altopondente (come la cera d'api) che compensa l'abbassamento crioscopico dovuto alla presenza dell'API.

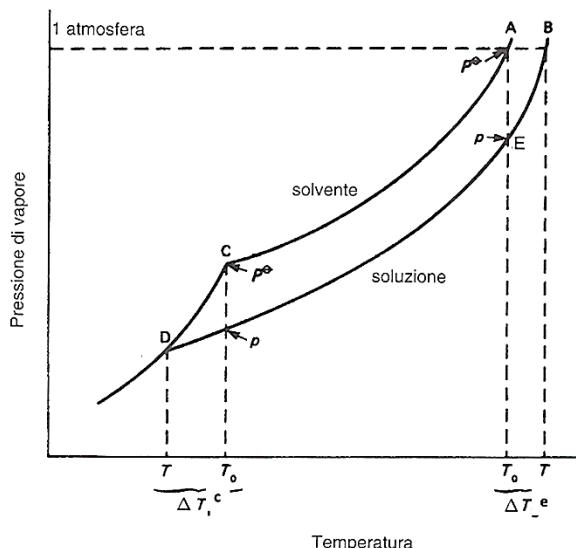
- La liofilizzazione (che vedremo bene in “Fabbricazione industriale di farmaci”) detta anche crioessicamento, consiste nell'essicamento a bassa temperatura. Si parte quindi dalla soluzione e vi si sottrae calore per ottenere del ghiaccio ad una T minore del p.d.f dell'acqua, questo per via dell'abbassamento crioscopico. In seguito, si fa sublimare il ghiaccio, ottenendo un solido il cui volume complessivo è uguale a quello occupato dalla soluzione.

La polvere ottenuta è molto porosa ed estremamente solubile in acqua (un'applicazione in termini di preparazione farmaceutica di questo tipo sono le soluzioni estemporanee, dove il liofilizzato viene fatto solubilizzare al momento del bisogno mediante opportuni flaconcini).

L'abbassamento crioscopico è quindi importante nel processo di liofilizzazione di una soluzione, in cui si passa direttamente dal solido al vapore (sublimazione); qui la P è minore della tensione di vapore del ghiaccio. Man mano che il ghiaccio della soluzione congelata si separa, si ha una concentrazione del soluto che causa un ulteriore abbassamento del punto di congelamento.

- E' importante anche per la preparazione di soluzioni isotoniche. Per soluzioni isotoniche ci si riferisce alla preparazione di soluzioni iniettabili o oftalmiche (in ogni caso quelle soluzioni che necessitano come requisito principale l'isotonicità).

Riassumendo, queste tre proprietà colligative sono esplicate nel grafico:



Si veda il confronto tra la curva del solvente puro e quella della soluzione: quest'ultima è più bassa, determinando l'innalzamento ebullioscopico e l'abbassamento crioscopico visibili nell'ascissa.

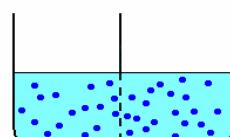
Quando un soluto non volatile viene aggiunto a un solvente, esso influenza il valore della tensione di vapore del solvente, del punto di congelamento e del punto di ebollizione di un ammontare che è direttamente proporzionale al numero relativo di molecole di soluto presenti, piuttosto che alla concentrazione in peso del soluto.

Le proprietà che dipendono dal numero di molecole in soluzione si chiamano dunque proprietà colligative.

Pressione osmotica

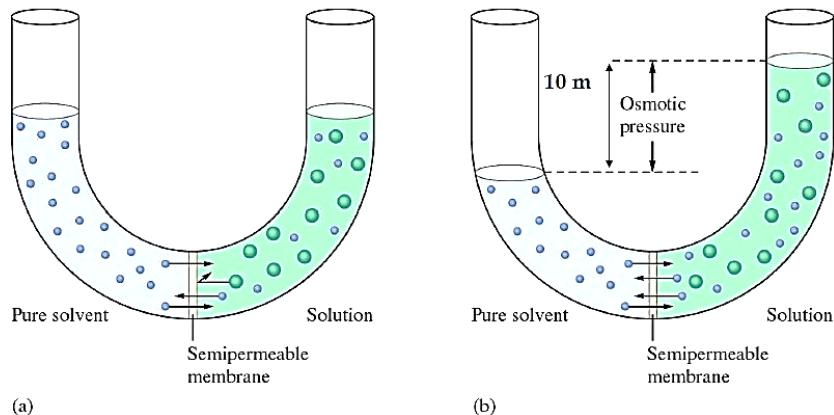
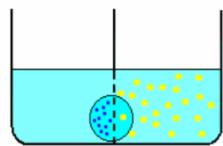
Da un punto di vista farmaceutico la più importante delle proprietà colligative è la pressione osmotica.

- Le molecole e gli ioni in soluzione presentano la proprietà di diffondere attraverso una membrana permeabile al solvente e al soluto dalle regioni a più alta concentrazione a quelle a minore concentrazione fino al raggiungimento dell'equilibrio.



Se due soluzioni a diversa concentrazione sono separate da una membrana semipermeabile (ossia permeabile al solvente ma non al soluto), si osserva la diffusione del solvente dalla soluzione meno concentrata a quella più concentrata.

- Il risultato è l'aumento di volume della soluzione più concentrata; Questo fenomeno di diffusione del solvente si chiama osmosi.



Al dislivello h fra la soluzione e il solvente, corrisponde una pressione, detta *pressione osmotica della soluzione* (π), definita come differenza di pressione tra due soluzioni a diversa concentrazione separate da una membrana semipermeabile, che si manifesta in direzione contraria al moto del solvente, fino ad equilibrio raggiunto.

- La sua causa è la differenza di potenziale chimico del solvente, che è più basso nella soluzione che nel solvente puro per via della presenza del soluto.
Il sistema favorisce la diffusione delle molecole di solvente verso la soluzione, in modo da tendere all'uguaglianza dei potenziali chimici del solvente nelle due sezioni.

La pressione osmotica è una proprietà colligativa caratteristica di una soluzione, come il suo punto di congelamento o il suo punto di fusione.

La pressione osmotica è regolata quantitativamente dalla legge di Van't Hoff.

Per le soluzioni di non elettroliti, la pressione osmotica è proporzionale alla concentrazione molare del soluto:

$$\pi = \frac{nRT}{V}$$

Dove:

- n è il numero di moli di soluto.
- V è il volume della soluzione.
- R è la costante dei gas.
- T è la temperatura assoluta.

Quindi le pressioni osmotiche di due soluzioni di non elettroliti differenti, ma con la stessa concentrazione molare, sono identiche.

Per le soluzioni di elettroliti bisogna tenere conto della loro dissociazione in ioni, per cui bisogna considerare il numero di ioni liberati in soluzione:

$$\pi = \frac{inRT}{V}$$

Con:

- i che è il *fattore di correzione di van't Hoff*. Esso si avvicina al numero di ioni liberi nel caso di elettroliti forti, mentre nel caso di elettroliti deboli i è il numero totale di particelle, ioni e molecole in soluzione diviso il numero di molecole che sarebbero presenti nel caso in cui il soluto non fosse ionizzabile.

La pressione osmotica si esprime in atmosfere (atm) o in osmoli (Osmol) o milliosmoli (mOsmol); quest'ultima unità di misura è spesso usata in tecnologia farmaceutica in quanto le pressioni di interesse sono molto piccole.

- L'osmolalità (ξ_m) (Osmol/kg) è la massa di soluto che disciolta in un kg di soluzione esercita una pressione uguale a quella esercitata da una mole di una sostanza ideale non ionizzata disciolta in un kg d'acqua.
- L'osmolarità (Osmol/l) è la massa di soluto che disciolta in un litro di soluzione esercita una pressione osmotica uguale a quella esercitata da una mole di una sostanza ideale non ionizzata disciolta in un litro d'acqua. Si ottiene moltiplicando l'osmolalità per il rapporto tra la densità della soluzione (g/mL) e il peso del soluto (g).

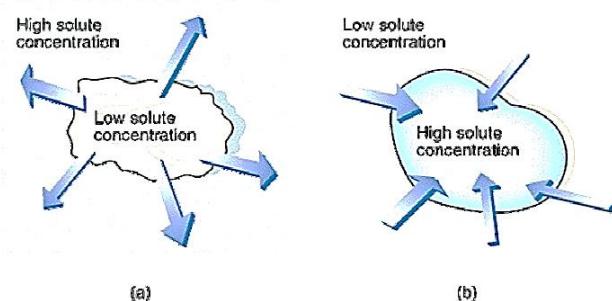
La differenza tra osmolalità e osmolarità è significativa in soluzioni concentrate di elettroliti polivalenti addizionate di tamponi, conservanti e altri tipi di ioni.

Importanza degli effetti osmotici sotto profilo clinico

Gli effetti osmotici sono molto importanti da un punto di vista fisiologico.

Le membrane biologiche, in particolare quelle degli eritrociti, si comportano in maniera simile ad una membrana semipermeabile.

- a) Quando i globuli rossi sono immersi in una soluzione con $\pi >$ di quella presente all'interno delle cellule, l'acqua fuoriesce dalle cellule in modo da ridurre il gradiente del potenziale chimico attraverso la membrana. Come conseguenza si ha il restringimento della cellula.
- b) Ponendoli invece in un ambiente acquoso con una π più bassa, l'acqua entrerà e le cellule si rigonfiano, portando alla lisi.



Ecco quindi l'importanza di avere una soluzione che non crei una variazione del tono cellulare. La “soluzione fisiologica” ad esempio è una soluzione che non determina variazioni del tono cellulare. Questa è formata da una soluzione di [NaCl] pari al 0.9% m/v; si avrebbero tre possibili situazioni a seconda che ci si trovi in condizioni di ipo-, iper-, o isotonicità:

- Se i globuli rossi vengono immersi in una concentrazione esatta di 0,9% m/V (soluzione fisiologica) non si hanno variazioni. Tale soluzione è sia isoosmotica che isotonica.
- Quando i globuli rossi sono immersi in una soluzione contenente meno di 0,9 g di NaCl in 100 ml (0.9% m/v) di acqua ($\pi <$ alla soluzione fisiologica), gli eritrociti si rigonfiano fino alla rottura della membrana (emolisi), perché la soluzione di NaCl ha una pressione osmotica $<$ a quella del globulo rosso.
- Se poi vengono immersi in una soluzione con una concentrazione $>$ di 0.9% m/V, gli eritrociti raggrinziscono con possibile formazione di trombi (plasmolisi).

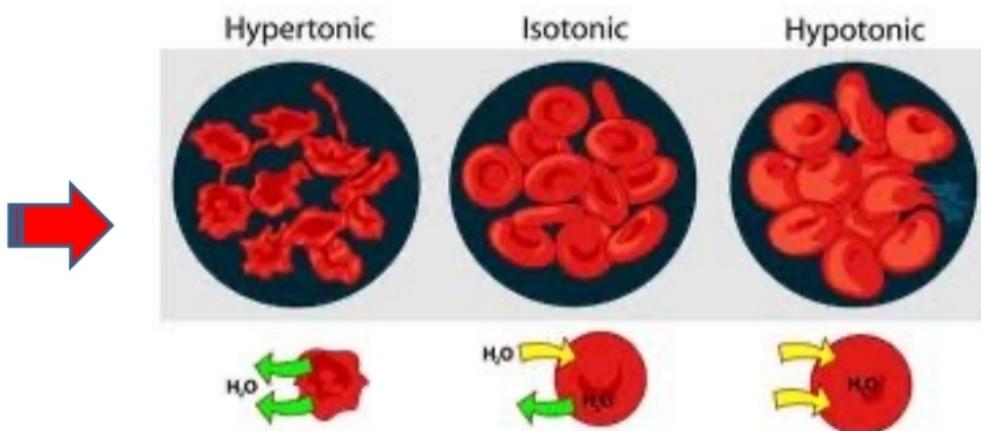
IMPORTANZA DEGLI EFFETTI OSMOTICI SUL PROFILO CLINICO

Si definisce una soluzione isotonica quando la soluzione ha la stessa pressione osmotica del sangue.

Si definisce ipertonica quando la pressione della soluzione è più alta. Ipotonica quando è più bassa.

Quindi se la pressione osmotica è inferiore all'interno, i globuli rossi si rigonfieranno fino ad arrivare al caso più grave, ovvero l'emolisi. Al contrario, in caso di pressione osmotica superiore all'interno, i globuli rossi si restringono perché l'acqua tende ad uscire.

- **Soluzioni con la stessa pressione osmotica del sangue sono isotoniche.**
- **Soluzioni con una pressione osmotica più alta del sangue sono ipertoniche**
- **Soluzioni con una pressione osmotica più bassa del sangue sono ipotoniche**



La plasmolisi è un fenomeno meno grave rispetto all'emolisi, poiché le cellule possono ritornare allo stato normale. Di conseguenza **le soluzioni ipertoniche sono tollerate meglio di quelle isotoniche.**

62

Dire che una soluzione è isoosmotica equivale a dire che è isotonica? No

Ma invece è possibile l'inverso, infatti una soluzione isotonica sarà necessariamente isoosmotica. Il concetto di permeabilità, infatti, è legato alla permeabilità della membrana cellulare animale o vegetale e ai soluti che sono presenti all'interno della cellula che costituiscono il tono cellulare. Se le cellule una volta messe a contatto con una soluzione isoosmotica mantengono lo stesso volume di contenuto cellulare, ovvero il tono cellulare rimane immodificato, allora la soluzione isoosmotica è anche isotonica; viceversa se la membrana cellulare è permeabile ai soluti contenuti nella soluzione, tale soluzione può essere isoosmotica ma non isotonica (questo anche perché le membrane presentano strutture di trasporto come pori e canali).

Esempio: Una soluzione di urea al 1.8% p/v ha la stessa pressione della soluzione fisiologica, ma a contatto con i globuli rossi da emolisi. Non è isotonica con le cellule

SOLUZIONE ISOTONICA

Le soluzioni isotoniche, come la soluzione fisiologica (NaCl allo 0,9%) o il destrosio al 5% possiedono una costante osmolare di 308 mOsmol/l (poiché: mosmol/l = (g/l * n° di ioni formati)/ PM*1000).

Vengono però considerate isotoniche tutte le soluzioni con pressione tra 260-340 e possono essere usate per diluire i preparati farmaceutici. Tali soluzioni sono in equilibrio con il flusso sanguigno e non incidono sul movimento dei liquidi verso e dalle cellule endoteliali alle vene. Per tale ragione essi sono i diluenti più comuni per numerosi farmaci somministrati per via endovenosa (per esempio la vancomicina).

SOLUZIONE IPOTONICA

Le soluzioni ipotoniche presentano pressione osmotica minore rispetto alle soluzioni isotoniche (avranno un'osmolarità inferiore a 250-260 mOsmol/l.) Tali soluzioni quando entrano nel flusso sanguigno causano il movimento dell'acqua nelle cellule endoteliali della vena; il risultato può essere un'irritazione della vena o una flebite, se le cellule attirano troppa acqua fino a scoppiare.

Per questa ragione, l'acqua sterile e le altre soluzioni ipotoniche non sono generalmente infusioni idonee ad un uso immediato, ma possono essere utilizzate per diluire i farmaci ipertonici, specialmente nelle persone che hanno una quantità di liquidi in circolo limitata, come bambini e i neonati.

SOLUZIONE IPERTONICA

Le soluzioni ipertoniche hanno pressione osmotica superiore alle isotoniche (superiore a 340mOsm/l con valori che raggiungono anche 500-1.000 mOsm/l). Queste richiamano acqua dalle cellule dei vasi endoteliali nel lume vascolare, causando il loro restringimento e l'esposizione della membrana a ulteriori danni (flebiti chimiche, irritazioni, trombosi). Tra le soluzioni fortemente ipertoniche ci sono per esempio la soluzione glucosata al 20% (1.112 mOsm/l) e il bicarbonato all'8,4% (2.000 mOsm/l).

Soltanamente queste soluzioni non sono diluenti adatti.

È possibile iniettare una soluzione debolmente ipertonica in una vena periferica dove il volume di sangue non è adeguato a garantire un'emodiluizione significativa. Naturalmente è necessario considerare l'osmolarità non soltanto del farmaco, ma anche del diluente. Una soluzione più ipertonica può essere infusa in modo sicuro attraverso una vena centrale; il grande volume di sangue in una vena centrale diluisce la soluzione, abbassando la sua osmolarità(tonicità). È importante che l'osmolarità dei farmaci somministrati sia inferiore alle 600 mOsm/l.

Alcuni esempi di soluzioni:

- Ipotonica: glucosata al 5% utilizzata per reidratazione e come veicolo per farmaci.
- Intarlipil. Soluzioni di lipidi usate per aumentare l'apporto energetico in pazienti che non è possibile alimentare
- Ipertonica: glucosate a contrazione superiore al 10%. A seconda della contrazione hanno usi differenti. Mannitolo 18% e glicerolo 10% usati nel caso di edema cerebrale.

Tabella 1. Caratteristiche delle principali soluzioni infusionali

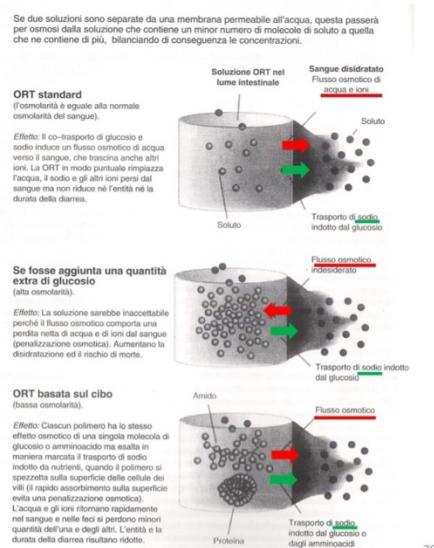
Type di soluzione	pH	Osmolarità	Nota
soluzione fisiologica NaCl 0,45%	4,5-7,0	Ipotonica 155 mOsm/l	• trattamento della disidratazione ipertonica
glucosata 5%	3,5-6,5	leggermente ipotonica 278 mOsm/l	• terapia reidratante • veicolo di farmaci (per esempio di alcuni antibiotici) • non contiene elettroliti
albunina al 5%		isotonica ipo-oncotica	• ripristino e mantenimento del volume corporeo
soluzione fisiologica NaCl 0,9%	4,5-7	isotonica 308 mOsm/l	• reintegro di liquidi extracellulari • stati ipovolemici, di shock o deficit di sodio
aminoacidi a catena ramificata	5,8-6,8	isotonica 315 mOsm/l	• prevenzione encefalopatia epatica
Intralipid® 10% e 20% Lipofundin® 10% e 20% Soyocal® 10% e 20%	6,5-8,8	isotonica 260 mOsm/l isotonica 258 mOsm/l isotonica 280-315 mOsm/l isotonica 250-375 mOsm/l	• soluzioni di lipidi utilizzate per aumentare l'apporto energetico
ringer			• trattamento della disidratazione vascolare
elettrolitica reidratante con o senza glucosio	5-7	isotonica 306 mOsm/l	• utilizzata per mantenere l'equilibrio idroeletrolitico
bicarbonato 1,4%		isotonica 334 mOsm/l	• correzione acidosi metabolica
PPS® 5%		isotonica	• proteine plasmatiche
Volvén® 6%	4,0-5,5	isotonica 308 mOsm/l	• sostituti del plasma
Haes-steril® 6%	3,5-6,0	isotonica 308 mOsm/l	• terapia e profilassi dell'ipovolemia e dello shock
Emagell® 3,5%	7,3±0,3	isotonica 308 mOsm/l	
albunina 20%		iperonica >375 mOsm/l	• utilizzata per mantenere la pressione oncotica
glucosata 10%	3,5-6,5	iperonica 556 mOsm/l	• utilizzata per via periferica • fonte nutritiva in pazienti che non possono alimentarsi per via entrale
glucosata 20%	3,5-6,5	fortemente ipertonica 1112 mOsm/l	• utilizzata solo per via centrale
glucosata 33%	3,5-6,5	fortemente ipertonica 1833 mOsm/l	• fonte nutritiva in pazienti che non possono alimentarsi per via entrale
glucosata 50%	3,5-6,5	fortemente ipertonica 2778 mOsm/l	
Isopuramin® Freamine®	4,5-5,5	iperonica 550 mOsm/l iperonica 860 mOsm/l	• aminoacidi utilizzati per trattare deficit proteici
aminoacidi selettivi	5,5-7	iperonica 760 mOsm/l	
destrosio 5% in ringer lattato	4,0-6,5	iperonica 525 mOsm/l	• trattamento della disidratazione ipotonica
sodio bicarbonato 8,4%	7-8,5	iperonica 2000 mOsm/l	• correzione di gravi acidosi metaboliche
mannitollo 18% glicerolo 10%	4,5-7	iperonica 990 mOsm/l iperonica 1394 mOsm/l	• riduzione dell'edema cerebrale
NaCl 3%		fortemente ipertonica 1028 mOsm/l	• correzione gravi situazioni di iponatriemia e ipocloremia

non si possono utilizzare concentrazioni di glucosata troppo elevate in quanto richiamerebbe acqua dal sangue

all'intestino e aumenterebbe la diarrea. Quindi si usano soluzioni leggermente ipotoniche (glucosata al 5%) dove ogni molecola di glucosio che passa la membrana viene co-trasportata con una molecola di Na^+ che a sua volta porta con sé una molecola di acqua.

Una alternativa è quella di sostituire l'amido al glucosio. L'amido è poi scisso nel lume intestinale in tante molecole di glucosio che sono subito catturate dai sistemi di co-trasporto e rimossi dal lume. L'effetto corrisponde ad una somministrazione di una elevata concentrazione di glucosio, ma siccome la pressione osmotica è una proprietà colligativa (dipende dal N° di molecole piuttosto che dalla loro massa), non si presenta alcun problema associabile ad una elevata osmolarità quando viene usato l'amido.

Esempi di come l'osmosi influenza l'azione delle soluzioni impiegate per la terapia di reidratazione orale



Uno dei maggiori problemi nella pratica clinica è il mantenimento di adeguati fluidi corporei unitamente all'appropriato bilancio tra volumi di fluidi extra e intracellulari nei pazienti gravemente malati.

Quindi oltre a porre attenzione alle soluzioni iniettabili, si considerare anche le soluzioni oftalmiche (colliri) dove è auspicabile che siano isotoniche col liquido lacrimale, stessa cosa con soluzioni nasali e solo nel caso si voglia sgonfiare edema o infiammazione si usano soluzioni ipertoniche che vanno a richiamare acqua.

Mentre per le soluzioni orali non è necessario porre così tanta cautela tranne nel caso al paziente necessità di terapie di reidratazione orale (ORT). In questo caso

Un effetto simile si ottiene anche per aggiunta di proteine. Esiste infatti un meccanismo di co-trasporto attraverso il quale gli aminoacidi (rilasciati dalla disgregazione delle proteine nell'intestino) e gli ioni Na^+ sono simultaneamente catturati dalle cellule dei villi intestinali.

Fonte di amido e proteine sono cereali, fagioli, riso disponibili in quelle parti del mondo in cui la dissenteria è di particolare rilievo.

Poiché il problema che interessa il tecnologo farmaceutico consiste nell'aggiustamento del valore di tonicità della soluzione che deve essere iniettata per via endovenosa, enterale o instillata nell'occhio, è necessario conoscere il metodo o i metodi più convenienti per preparare soluzioni isotoniche di uno o più farmaci.

- Metodo crioscopico → DTc
- Metodo dell'equivalente in NaCl → ENaCl
- Metodo del volume isotonicico → Viso

METODO CRIOSCOPICO

E' stato determinato sperimentalmente che il punto di congelamento del siero e del fluido lacrimale (in generale qualsiasi liquido biologico) è pari a -0.52 °C.

Visto che il mezzo in cui i vari costituenti del sangue sono discolti o sospesi è l'acqua, si è assunto che ogni soluzione acquosa che congeli a -0.52 °C è isotonica con il sangue o con i fluidi biologici. Se il punto di congelamento è minore si definisce la soluzione isotonica e nel caso sia maggiore ipertonica.

Raramente una soluzione acquosa di farmaco da iniettare per via endovenosa ha un punto di congelamento di -0.52 °C. Per ottenere questo valore è necessaria l'aggiunta di un soluto inattivo se la soluzione è ipotonica o diluire se è ipertonica (p.c. < -0.52 °C).

Si utilizza NaCl allo 0.9% o glucosio al 5.6% (p/v) per rendere isotoniche le Preparazioni ipotoniche.

Esempio 1: quanti g di NaCl devono essere aggiunti per rendere isotonica una soluz. di apomorfina HCl al 1% m/v?

Dalla tabella il ΔT_c è 0,08°C.

Per essere isotonica la soluzione deve avere un ΔT_c di 0,52.

Quindi

$0,52 - 0,08 = 0,44^\circ\text{C}$ è il ΔT_c residuo necessario per ottenere l'isotonità

$$0,9 : 0,52 = x : 0,44$$

$$X = 0,76 \text{ g di NaCl / 100 ml}$$

Esempio 2: rendere isotonica, per aggiunta di NaCl, una soluzione di desametasone sodio solfato 0,1% (0,5% $\Delta T_c = 0,05^\circ\text{C}$) in 30 ml di soluzione acquosa.

Conoscendo l'abbassamento crioscopico per la soluzione di desametasone allo 0,5%, ammettendo una relazione lineare con la concentrazione, si può ricavare l'abbassamento crioscopico per una soluzione allo 0,1%

$$0,05 : 0,5\% = x : 0,1\% \text{ da cui si ricava } \Delta T_c = 0,01^\circ\text{C}$$

Poiché il ΔT_c dovuto alla presenza di NaCl allo 0,9% è $0,52^\circ\text{C}$ e una parte di NaCl sarà sostituita dal desametasone, per l'isotonicità dovrà avversi:

$$0,52 - 0,01^\circ\text{C} = 0,51^\circ\text{C}$$

$$0,9\% : 0,52 = x : 0,51 \quad \text{da cui si ricava } x = \text{NaCl\%} = 0,88\%$$

i grammi di NaCl necessari per 30 ml di soluzione, sono dati dalla proporzione:

$$0,88 : 100 = x : 30 \text{ da cui si ricava } x = 0,27 \text{ g NaCl. Pertanto:}$$

la soluzione isotonica conterrà 0,27 g NaCl e 0,03 g di de.
75-76/115
75

METODO DELL'EQUIVALENTE IN NaCl

Si basa sulla determinazione dell'equivalente in NaCl che è la quantità di NaCl in 100 ml che dà lo stesso effetto osmotico di 1 g della sostanza presa in considerazione. Se NaCl di una sostanza A = 0,15 significa che 1 g della Sostanza A, sciolta in 100 ml, dà lo stesso effetto Osmotico di 0,15 g di NaCl. In alcuni casi NaCl

può andare a interagire col farmaco facendolo precipitare o modificando il pH, per questo si usano tabelle equivalenti da cui si può dedicare la quantità di sostanza alternativa utilizzabile

Tabella 11.1 • VALORI DI EQUIVALENTE IN CLORURO DI SODIO (E) (continua)

Sostanza	Peso molecolare (g/mol)	Ioni	Equivalente di sodio di sodio
Glucosio o dextrosio (anidro)	180	1	0,18
Iodouro	232	2	0,25
Moresinefetamina bromuro	356	2	0,17
Lidocaina cloridato	354	1	0,09
Mannitolo	289	2	0,2
Morfina solfato-5H ₂ O	182	1	0,18
Moxifloxacina cloridato	759	3	0,11
Nafazolina cloridato	438	2	0,13
Omatropina bromidato	247	2	0,27
Cismetatetrolina cloridato	297	2	0,22
Penicillina G potassica	372	2	0,18
Flucarbazone cloridato	246	2	0,04
Fenacetina cloridato	74,5	2	0,76
Potassio fosfato, monobasico	136	2	0,43
Potassio ioduro	166	2	0,34
Potassio nitrato	101	2	0,58
Procaina cloridato	273	2	0,21
Proparacaina cloridato	331	2	0,15
Scopolamina bromidato-3H ₂ O	438	2	0,12
Sodio bicarbonato	84	2	0,65
Sodio borato-10H ₂ O	381	5	0,42
Sodio bromuro-3H ₂ O	124	3	0,6
Sodio citrato-2H ₂ O	294	4	0,31
Sodio cloruro	58	2	1
Sodio cromoglicato	512	2	0,14
Sodio fosfato, dibasico, anidro	142	3	0,53
Sodio fosfato, dibasico-7H ₂ O	268	3	0,29
Sodio fosfato, monobasico, anidro	120	2	0,49
Sodio fosfato, monobasico-H ₂ O	138	2	0,42
Sodio ioduro	150	2	0,39
Sodio lattato	113	2	0,52
Tetracloruro di zinco	301	2	0,18
Tetracloruro cloridato	481	2	0,12
Tetrasdracina cloridato	237	2	0,25
Timoleolo maleato	432	2	0,14
Tobamicina	468	1	0,07
Tropicamide	284	1	0,09
Urea	60	1	0,53
Xilometazolina cloridato	281	2	0,21
Zinco cloruro	136	3	0,62
Zinco solfato-7H ₂ O	288	2	0,16

Valori in base alla costante di dissociazione e adattato da: Allen LV, ed. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. London, UK: Pharmaceutical Press, 2013:652-662 e O'Neil MJ, ed. The Merck Index. Vol. 13. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2001. M000-02-M05C-42.

Tabella 11.3 • VALORI DI ABBASSAMENTO CRIOSCOPICO DI ALCUNE SOSTANZE OSMOTICAMENTE ATTIVE (PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI)

Composto	Abbassamento crioscopico, soluzione all'1% ($\Delta T_f^{1\%}$)
Acido borico	0,29
Atropina solfato	0,07
Clorbutanolo	0,14
Efedrina solfato	0,13
Epinefrina bitartarato	0,10
Fisostigmina salicilato	0,09
Glicerolo	0,20
Glucosio	0,09
Lidocaina cloridato	0,063
Lincomicina	0,09
Morfina solfato	0,08
Nafazolina cloridato	0,16
Omatropina bromidato	0,11
Sodio bisulfito	0,36
Sodio cloruro	0,58
Sulfacetamide sodica	0,14
Zinco solfato	0,09

Metodo del volume isotonico (Viso) o di White-Vincent (metodo per diluizione)

Il metodo prevede l'aggiunta di acqua al principio attivo in modo da avere una soluzione isotonica ed in seguito la diluizione di tale soluzione con soluzioni solo isotoniche o isotoniche e tamponate, fino al raggiungimento del volume finale (Viso può essere riferito a 1 g di sostanza o a 0,3 g di sostanza.).

Le soluzioni come forme farmaceutiche

Vantaggi

- Uniforme distribuzione del farmaco nel solvente.
- Immediata disponibilità per l'assorbimento.
- Somministrazione agevole per varie vie, sia tal quali che diluite per aggiustamenti della dose.
- Facile ingestione da parte di pazienti con difficoltà di deglutizione (bambini e anziani).
- Dosaggio preciso e personalizzato (per esempio in funzione del peso corporeo).

Svantaggi:

- la scarsa solubilità di molti farmaci è un problema non indifferente, considerando anche i limiti tossicologici e di tollerabilità che precludono l'uso di molti solventi.

- interazioni che possono avvenire tra i soluti o con il contenitore.
- sono poco comodi da trasportare e da immagazzinare. Nel caso di rottura del contenitore l'intero prodotto è irrimediabilmente perso.
- la stabilità degli ingredienti in soluzione acquosa è spesso < rispetto a una loro formulazione in compresse o capsule, specialmente se i prodotti sono sensibili all'idrolisi, per cui il periodo di validità è più breve rispetto alla corrispondente preparazione solida.
- la presenza di conservanti che prevengono un possibile inquinamento microbico i quali non è possibile somministrare a bambini di età inferiore ai 2 anni.
- il sapore di un farmaco, se sgradevole, è più pronunciato in soluzione che in forma solida ed è pertanto necessario conferire alla preparazione un gusto e un aspetto gradevoli, modificandone il sapore, l'aroma e la viscosità.
- l'accuracy del dosaggio può dipendere dall'abilità del paziente a usare in modo corretto dosatori o cucchiai.

Esempio

Si preparino 100 ml di una soluzione di pilocarpina cloridrato al 2% e renderla isotonica con i fluidi biologici, utilizzando il metodo dell' E_{NaCl}

$2 \times 0.24 = 0.48$ il farmaco darà quindi un contributo osmotico equivalente a quello di 0.48 g di NaCl.

Poiché una soluzione isotonica deve contenere 0.9 g di NaCl:

$0.9 - 0.48 = 0.42$ grammi di NaCl da aggiungere alla soluzione al 2 % di pilocarpina cloridrato per renderla isotonica.

Esempio

Preparare 50 ml di una soluzione isotonica all'1% di fenilefrina cloridrato sapendo che il $V_{iso}(1 g) = 35,6$ ml

Si pesa 1 g di principio attivo e si scioglie in 35,6 ml ottenendo così una soluzione isotonica (per definizione di V_{iso}).

Quindi si porta a volume (50 ml) aggiungendo una soluzione isotonica (NaCl 0.9%).

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DELLE SOLUZIONI

Una soluzione può essere somministrata per via:

- Orale
- Cavità orale (oromucosale)
- Topica per pelle/unghie/capelli
- Auricolare (orecchio interno ed esterno)
- Oftalmica
- Nasale
- Polmonare
- Rettale
- Vaginale
- Parenterale

SOLVENTI

I più comuni solventi utilizzati sono l'acqua depurata (demineralizzata) e l'acqua per preparazioni iniettabili che presenta pochissimi elettroliti e soprattutto è sterile.

Altri esempi possono essere:

- Etanolo glicerolo e glicole propilenico che si possono usare per quasi tutte le vie di somministrazione.
- Oli vegetali per uso topico e orale (solo se in sistemi dispersi).
- Oli sintetici per intramuscolo (etiloleato).
- Dimetil solfossido (è tossico solo per uso cutaneo).
- Glicofurolo per via intramuscolo.

➤ Acqua (depurata e acqua per preparazioni iniettabili)

➤ Solventi non acquosi

Table 24.2 Examples of non-aqueous solvents used in pharmaceutical solutions

Solvent	Use
Alcohols, including polyhydric ones (i.e. those containing more than one hydroxyl group per molecule)	<i>Ethanol</i> is the most common organic solvent used in pharmaceutical solutions. It is often used as a co-solvent in oral, topical and parenteral solutions. <i>Propylene glycol</i> ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$) contains 2 hydroxyl groups per molecule. It is often used as a co-solvent in oral, topical, parenteral and other solutions. <i>Glycerol</i> contains 3 hydroxyl groups per molecule. It is widely used as a solvent or co-solvent with water, in oral and parenteral solutions. <i>Low molecular weight polyethylene glycols</i> (PEGs) with the general formula $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{OH}$. These are used as solvents or co-solvents with water or ethanol. Used in parenteral solutions.
Fixed vegetable oils	Fixed oils are expressed from the seeds, fruit or pit/stone/kernel of various plants. They are non-volatile oils and are mainly triglycerides of fatty acids. Examples include olive oil, corn oil, sesame oil, arachis oil, almond oil, poppyseed oil, soya oil, cottonseed oil, castor oil. Historically, they have been used for <u>intramuscular administration</u> . They are used to a lesser extent now due to their irritancy and the possibility of allergic reactions to certain oils. They are being replaced by <u>synthetic alternatives such as ethyl oleate</u> .
Esters, such as ethyl oleate, benzyl benzoate, ethyl ethanoate	These are used as a vehicle in <u>certain intramuscular injections</u> .
Dimethyl sulfoxide	Used as a carrier for idoxuridine for topical application to the skin.
Glycofurrol	Used as a co-solvent in parenteral solutions for intramuscular or intravenous injection.

ECCIPIENTI

Gli eccipienti utilizzati sono:

- agenti aromatizzati per le soluzioni ad uso orale associati a coloranti.
- Dolcificanti.
- Conservanti.
- Antiossidanti.
- Agenti chelanti.
- Modificatori di pH.
- Modificatori dell'isotonie.
- Viscosizzanti: vanno a modificare la viscosità (idrocolloidi).

Table 24.5 Excipients used in pharmaceutical solutions

Excipients	Examples of excipients
Co-solvents	Ethanol, glycerol, propylene glycol. The concentration of ethanol should be limited as it exerts a pharmacological action following oral administration.
Flavouring Agents	Used to mask the taste of drugs, many of which have a very unpleasant taste. Synthetic or naturally occurring flavourings such as vanilla, raspberry, orange oil, lemon oil are used for oral solutions. Menthyl is used in both oral and nasal solutions. Certain flavours appeal to certain patient populations and certain parts of the world; this must be borne in mind by the formulator. For example, fruit and bubble gum flavours are acceptable to children, whilst mint flavour is not.
Colouring Agents	A colouring agent should correlate with the flavouring agent, e.g. green with mint, red with cherry flavour. Like flavours, colour preference varies between cultures.
Sweeteners	Sucrose, sorbitol, mannitol, saccharin sodium, xylitol, high fructose corn syrup are used to improve the palatability of oral solutions. Sweetened, but sugar-free, preparations containing aspartame are suitable for diabetic patients and are not cariogenic.
Antimicrobial Preservatives	Used to preserve multidose preparations. Examples include benzalkonium chloride, benzyl alcohol, chlorobutanol, thimerosal, combinations of parabens (methyl, propyl, butyl).
Antioxidants	Sodium metabisulphite, sodium sulphite, sodium bisulfate ascorbic acid, used to stabilize solutions.
Chelating Agents	Disodium edentate, used to increase solution stability.
pH Adjusters	Acids, e.g. citric acid, buffers Alkali, e.g. sodium hydroxide, buffers.
Isotonicity Adjusters	Sodium chloride, potassium chloride, mannitol, dextrose, glycerol.
Viscosity Enhancers	Hypromellose, hydroxyethylcellulose, polyvinyl alcohol, povidone, dextran, carbomer 940.

SOLUZIONI ORALI

Le caratteristiche delle soluzioni orali sono le seguenti:

- Acqua depurata
- Sono preparazioni liquide contenenti uno o più farmaci disolti in acqua o in una miscela di acqua e solventi miscibili con l'acqua
- Possono contenere edulcoranti, aromatizzanti e coloranti per rendere più gradevole la somministrazione.
- Possono essere ingerite come tali o dopo diluizione.
- Le soluzioni che devono essere diluite prima della somministrazione richiedono particolare attenzione nello sviluppo formulativo: possibile precipitazione del farmaco.

Il pH consigliato è vicino alla neutralità ma in questo caso essendo una somministrazione orale si può essere più flessibili quindi non si hanno particolari parametri da rispettare. Nel caso di farmaci che devono rimanere a contatto con la mucosa è consigliabile che il pH si trovi vicino alla neutralità

In base al veicolo possono essere distinte in vari tipi

- Soluzioni acquose;
- Acqua + saccarosio: soluzioni sciropose (quando la concentrazione di saccarosio è alta);
- Acqua + glicerina: soluzioni idroglyceriche;
- Acqua+ alcol: soluzioni idroalcoliche;
- Sono presenti miscele che comprendono un po' tutte le precedenti che prendono il nome di elisir.

Esistono anche soprattutto nella pratica galenica delle soluzioni particolari chiamate tinture ed estratti fluidi.

Le tinture sono soluzioni alcoliche o idroalcoliche (ottenute da sostanze di origine vegetale o di origine sintetica) ottenute da estrazione con alcol, ma si tratta di soluzioni abbastanza diluite 1:10 per droghe eroiche (potenti), mentre per le droghe comuni il rapporto tra droga e tintura è 1:5

Estratti fluidi: soluzioni idroalcoliche o alcoliche in cui il rapporto droga: estratto è 1:1 (per ottenere 1kg di estratto si utilizza 1 kg di pianta (droga), sono quindi più concentrate rispetto alle tinture).

Acque aromatiche e spirits si riferiscono a soluzioni alcoliche o idroalcoliche che contengono sostanze volatili.

Soluzioni acquose per uso orale:

le soluzioni acquose per uso orale generalmente contengono edulcoranti ed aromatizzanti. I conservanti possono avere un'azione batteriostatica o battericida (in base alla concentrazione utilizzata).

- Miscela 7:1 di nipagina (p-ossibenzoato di metile) e nipasolo (p-ossibenzoato di propile) (0.10-0.15%). Questi conservanti hanno lo svantaggio di essere insolubili in acqua; quindi, quando sono presenti in una ricetta se sono presenti bisogna solubilizzarli per primi in acqua bollente
- Acido sorbico o sorbato di potassio (0.10-0.15%) (molto solubili)
- Acido benzoico o sodio benzoato (0.1%) (solubili)

Spesso questi conservanti sono utilizzati in associazione ad agenti chelanti come EDTA che chelando i metalli che fanno parte del metabolismo batterico hanno un'azione sinergica con il conservante (nel senso che riducono il numero di microrganismi presenti). Si utilizza di solito l'EDTA a concentrazione di 0.01%.

Spettro di attività di alcuni conservanti

composto	concentrazione % w/v	attività			
		Gram +	Gram -	lieviti	muffe
a) Acidi o esteri					
acido benzoico	0,1			++	++
acido sorbico	0,2			++	++
metil p-idrossibenzoato	0,2	++	++	+	++
propil p-idrossibenzoato	0,2	++	++	+	++
b) Alcooli					
alcool benzilico	1,0	++	+	+	+
alcool feniletlico	1,0	++	+	+	+
clorbutanolo	0,5	++	++	+	+
c) Fenoli					
clorocresolo	0,02	++	++	++	++
cresolo	0,3	++	++	++	++
fenolo	0,3	++	++	+	+
d) Mercuriali					
fenilmercurio nitrato	0,001	++	++	++	++
timerosal	0,02	++	++	++	++
e) Tensioattivi					
benzalconio cloruro	0,01	++	+	++	++

I conservanti del gruppo A sono quelli più utilizzati mentre i mercuriali sono stati sostituiti. Si trova come conservante che appartiene ai tensioattivi il benzalconio cloruro che agisce anche come conservante (nei colliri, no soluzioni orali).

EDULCORANTI E POTERE DOLCIFICANTE

Servono per dare il sapore dolce agli alimenti/medicinali a cui vengono aggiunti. Quello più diffuso è il saccarosio (4 kcal/g). I soggetti affetti dal diabete non possono assumerlo per cui se ne usano altri, naturali o di sintesi, che consentono di sostituire il saccarosio nei prodotti per diabetici o in quelli dietetici.

Per potere dolcificante di una sostanza si intende il valore numerico che consente di esprimere la capacità addolcente della stessa sostanza: Per convenzione viene attribuito come valore di potere dolcificante 1 al saccarosio

Il potere dolcificante di una sostanza viene espresso come il rapporto fra la concentrazione di una soluzione di saccarosio e la concentrazione di una soluzione dell'edulcorante a parità di tipo di solvente

Saccarosio	1
Fruttosio	1.7-1.8
Glucosio	0.74
Xilitolo	1
Sorbitolo	0.6
Mannitolo	0.5
Acesulfame K (E 950)	2
Ciclamato di Na (E 30)	1.75
Aspartame (E 951)	180-200
Saccharina (E 954)	300
Sucralosio (E 955)	600

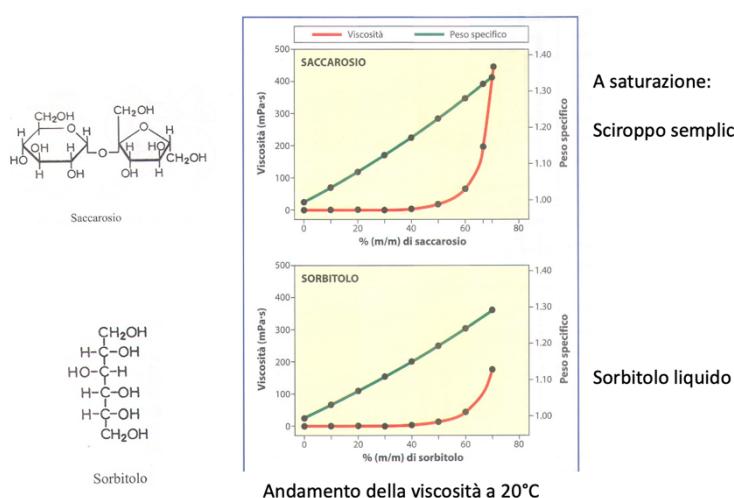
I composti in azzurro sono edulcoranti sintetici. Il metabolismo del fruttosio è indipendente da quello dell'insulina quindi si potrebbe utilizzare e ha un potere dolcificante circa due volte quello del saccarosio ma ci sono dei limiti giornalieri così come il sorbitolo il mannitolo e lo xilitolo. I polialcoli possono nell'uso cronico avere un effetto lassativo per effetto osmotico.

I composti sintetici hanno un potere dolcificante altissimo, per dare un effetto molto dolce alla preparazione, quindi spesso queste sostanze vengono associate agli idrocolloidi (viscosizzanti) che insieme mascherano l'effetto amaro.

- **Fruttosio:** ha lo stesso contenuto calorico del saccarosio, ma il suo potere dolcificante è più elevato. Il metabolismo del fruttosio, inoltre, è indipendente dall'insulina e lo zucchero può essere utilizzato tranquillamente anche dai diabetici (seppure entro il limite di 40 g al giorno).
- **Sorbitolo e mannitolo:** sono idonei per i diabetici ma danno diarrea (effetto osmotico). Lo xilitolo è un polialcol di origine vegetale ed è acariogeno.
- **Acesulfame K:** è resistente al calore e alle variazioni di pH e non ha retrogusto amaro. Oggi è uno degli edulcoranti più diffusi, soprattutto in combinazione con altre sostanze dolcificanti
- **Aspartame:** è una proteina e contiene phenilalanina (phenylketonuria)
- **Ciclamato di sodio:** ha lo stesso contenuto calorico del saccarosio (4 Kcal/g)

SCIROPPI

Sono le preparazioni liquide per uso orale più utilizzate, gli sciroppi sono considerate la forma farmaceutica di elezione per bambini, anziani e per tutti coloro che hanno difficoltà a deglutire. Inoltre, sono adatti per mascherare il sapore amaro, salino o comunque sgradevole di molti farmaci.



Si parla di una soluzione acquosa con una concentrazione di saccarosio pari al 45%: si parlerà di una soluzione molto densa. Non necessariamente si utilizza solo il saccarosio ma si possono utilizzare sostanze alternative (varie combinazioni di edulcoranti), generalmente contengono anche agenti aromatizzanti. Il saccarosio se aggiunto in alta concentrazione (> del 45%) raggiungerà la concentrazione di saturazione che corrisponde al 66.5 % che prende il nome di **sciroppo semplice** ed è satura, quindi non è un veicolo in cui solubilizzare un farmaco ma si può

utilizzare solo per edulcorare in quanto è una soluzione satura.

Analogamente prendiamo un po' di alcol che è il sorbitolo, molto utilizzato come edulcorante, esso si solubilizza in acqua come concentrazione del 70 % max (soluzione satura). Man mano che aumenta la concentrazione delle due sostanze aumenta in modo diretto la viscosità, la densità e il peso specifico.

In base alla composizione possiamo avere vari tipi di sciroppi

- Sciroppo semplice (665 g di saccarosio disciolto in 335 g di acqua)
- Sciroppi aromatizzati → concentrazioni varie di saccarosio (da 45% in su) più la presenza di aromatizzante utilizzato per correggere il gusto
- Sciroppo medicato: saccarosio + PA
- Sciroppi speciali: senza saccarosio, utilizzati per particolari applicazioni
- Sciroppi senza zucchero, o pseudo sciroppi: edulcoranti artificiali e opportuni agenti viscosizzanti
- Sciroppi secchi: sono una miscela di polveri in cui al momento dell'uso viene aggiunta acqua per la formazione dello sciroppo. Viene utilizzato quando il PA non è stabile in soluzione quindi viene preparato in loco

Sciroppo semplice

Come si prepara?

Si procede con la solubilizzazione del saccarosio in acqua ma quello che succede durante la preparazione è chiamata inversione del saccarosio in quanto si passa da un potere rotatorio destrogiro ad un potere rotatorio levogiro, causato dall'idrolisi dei due polisaccaridi che sono il glucosio e il fruttosio: questo fenomeno è favorita dalla temperatura e dalla presenza di ioni idrogeno (ambiente acido).

Si verifica un aumento del potere dolcificante. Si ha una densità inferiore a quella dell'acqua, inoltre lo sciroppo semplice ha una pressione osmotica elevata: un flacone di sciroppo semplice è auto preservata, quindi non si ha bisogno di aggiungere un conservante, nonostante lo zucchero sia il terreno ideale per i microrganismi essendo satura non c'è acqua libera e la pressione osmotica è talmente alta che i microrganismi non possono riprodursi (effetto batteriostatico). Se viene diluita devono essere aggiunti conservanti (come acido sorbico, nipagina, acido benzoico ecc) che vengono chiamati in gergo parabeni

È possibile per aumentare la concentrazione aggiungere qualche conservante durante la preparazione dello sciroppo ma normalmente lo sciroppo semplice (come flacone) è un eccipiente che si utilizza per fare gli sciroppi medicati quindi quando viene aperto viene utilizzato.

Dipende anche dalla temperatura in cui viene conservata, se ricristallizzasse le condizioni potrebbero non essere idonee; il problema si risolve con l'aggiunta di conservanti.

La glicerina e il sorbitolo impediscono la ricristallizzazione del saccarosio.

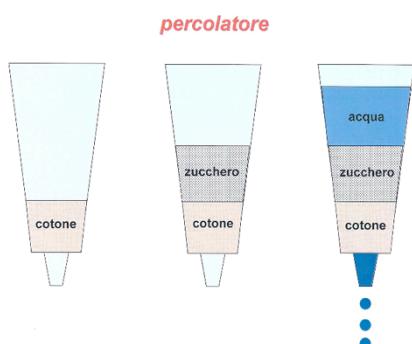
Il recipiente deve essere sempre ben chiuso per la corretta conservazione della sostanza sia dal punto di vista microbiologico sia perché può evaporare acqua. Le gocce di acqua della condensa che si vanno a formare saranno diluite.

La preparazione dello sciroppo semplice può essere fatta:

- **Per agitazione a temperatura ambiente:** ci si mette troppo tempo, metodo non utilizzato, si tratta di un metodo lento. man mano che il saccarosio si scioglie e ci si avvicina alla saturazione il gradiente di concentrazione diminuisce. Per evitare questa lentezza si preferisce operare a caldo. In questo modo

si può avere una caramellizzazione del saccarosio, e di conseguenza un leggero colore ambrato dello sciroppo e la formazione di una modesta quantità di zucchero invertito.

- **Per agitazione a caldo:** Il metodo riportato dalla FU XII Ed prevede di portare all' ebollizione per circa 20 minuti una quantità sufficiente d'acqua e, mantenendo poi la temperatura a 80-85°C, sciogliere 665 g di saccarosio, agitando bene fino a completa dissoluzione dello zucchero. Si filtra subito a caldo attraverso garza posta in un imbuto precedentemente riscaldato; si mescola e si porta a peso con acqua



previamente bollita per 20 minuti. Per la preparazione è conveniente utilizzare acqua depurata, altrimenti i Sali di calcio potrebbero causare un intorbidimento o una precipitazione (saccarato di calcio)

- **Percolazione:** si fa a freddo utilizzando un percolatore (che è una sorta di imbuto) dove nel fondo si mette cotone o garza e al di sopra di esso si mette lo zucchero (nella quantità esatta) e sopra ancora acqua. Una volta aperto il rubinetto del percolatore, l'acqua scende attraverso lo spessore del saccarosio

Sciroppi aromatizzanti

L'utilizzo dell'aromatizzante serve per coprire determinati tipi di sapori. Non sempre lo sciroppo semplice è sufficiente a correggere il gusto di farmaci con sapore amaro o salino. Si ricorre allora all'impiego di sciroppi aromatici o aromatizzati (sciroppi di scorza d'arancia, di limone, di lampone, di cacao). Per esempio, per lo **sciroppo di limone** si utilizzeranno acido citrico monoidrato, acqua, tintura di limone e sciroppo semplice.

Questi sciroppi aromatizzati sono utilizzati come veicoli di preparazioni estemporanee e sono molto graditi sia agli adulti che ai bambini. Se si impiegano in pediatria non devono contenere etanolo, per tutti i farmaci solubili in acqua. Hanno un'ottima capacità di mascherare sapori amari o comunque sgradevoli. Lo sciroppo di liquerizia è adatto per mascherare il sapore dei bromuri, ioduri e cloruri, ma anche del complesso vitaminico B; lo sciroppo di acacia e quello di ciliegia sono usati per i gusti amari.

Sciroppi medicati

Sono costituiti dallo sciroppo semplice o aromatizzati contenenti il PA. Sono costituiti da sciroppo semplice o sciroppo aromatizzato contenenti in soluzione uno o più farmaci.

Si possono preparare sciogliendo i farmaci nello sciroppo di zucchero o aromatizzato, o preparando la soluzione dei farmaci in acqua e, successivamente, sciogliendo lo zucchero richiesto.

Il primo metodo si presta a un numero limitato di farmaci, cioè quelli che sono solubilissimi in acqua, poiché l'elevata concentrazione dello zucchero ostacola la dissoluzione. Si può anche operare sciogliendo il farmaco in una piccola quantità di solvente compatibile con la forma farmaceutica (alcol, acqua o glicerina) e poi diluendo con lo sciroppo.

L'introduzione del farmaco può avvenire a freddo o a caldo; generalmente si aggiunge il farmaco quando la temperatura è scesa a 30- 40°C o se esso è termosensibile a freddo in polvere finissima o micronizzata e sotto agitazione.

Sciroppi speciali

Il **sorbitolo** viene normalmente usato al posto del saccarosio nella preparazione di sciroppi per diabetici. Il suo potere dolcificante è circa la metà rispetto al saccarosio, ha un sapore gradevole, ma provoca un leggero bruciore in gola; oltre ad avere una leggera azione lassativa ed epatoprotettiva, sembra che migliori l'assorbimento di alcune sostanze come la vitamina B12, e che abbia un certo potere antibatterico e antiossidante.

Sono anche previsti dalla farmacopea il glicerolo e il mannitollo.

Nel caso di malattie intestinali per le quali è controindicato lo zucchero, si possono usare **pseudosciroppi** nei quali il sapore dolce è ottenuto con una miscela 1:10 di saccarina e ciclosesilsulfamarato e l'aspetto sciropposo (viscoso) è dato da opportuni viscosizzanti come agar, metilcellulosa, eccetera.

Sciroppi secchi o estemporanei

Quando una sostanza attiva si idrolizza o si degrada in acqua (per esempio alcuni antibiotici) si ricorre a una soluzione o sospensione estemporanea. È necessario avere delle polveri che si solubilizzano

Con i vari costituenti dello sciropo si prepara una miscela di polveri o un granulato, che vengono opportunamente dosati in flaconi che portano un segno di livello. Al momento dell'uso s'introduce acqua potabile nel flacone fino al livello segnato e si agita per sciogliere i componenti solubili.

La formulazione deve avere allo stato secco la stabilità richiesta per tutto il periodo di validità del prodotto e, dopo l'aggiunta dell'acqua, per il periodo d'uso (6-10 giorni); sull'etichetta andrà scritta l'indicazione della durata massima di utilizzo.

Un inconveniente delle forme estemporanee è la lentezza con cui si sciolgono gli addensanti e i viscosizzanti, come l'agar-agar e la gomma adragante; tra questi il PVP (antischiuma) è quello che si scioglie più facilmente.

ES: IBIAMOX 125 mg/5 ml polvere per sciropo Polvere per sciropo: sodio citrato bibasico, sodio citrato tribasico, sodio carbossimetilcellulosa, metilpolisilossano, aroma albicocca, aroma caramel mou, aroma menta, saccarosio, silice precipitata, E110. Confezionamento: astuccio contenente flacone da 40 g di polvere per ottenere 100 ml di sciropo 125mg/5ml.

SOLUZIONI IDROGLICERICHE PER USO ORALE

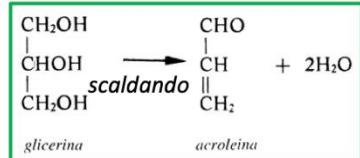
Le soluzioni idroglyceriche sono soluzioni costituite da miscele di glicerina/glicerolo e acqua.

La glicerina agisce andando a solubilizzare gli elettroliti.

Quando è necessario aggiungere la glicerina?

Quando bisogna solubilizzare un principio attivo, ciò a cui dobbiamo fare attenzione è la temperatura; non si deve scaldare eccessivamente questa preparazione, perché il glicerolo tende a degradarsi formando acroleina (tossica) che ha un colore ambrato, per cui assisteremo ad un cambiamento della colorazione da trasparente ad ambrata.

Essendo la glicerina un solvente miscibile con acqua ma non idoneo alla proliferazione batterica, quando una soluzione contiene il 50 % di glicerina, ha un buon grado di conservabilità e quindi può non essere necessario aggiungere ulteriori conservanti. Altrimenti se le concentrazioni sono più basse è richiesta l'aggiunta di conservanti.



SOLUZIONI IDROALCOLICHE

Per alcool si intende l'etanolo al 96% in volume, mentre per soluzione idroalcolica si intende quella al 70% in volume (o 70°).

L'alcol ha un buon potere solvente verso numerosi composti chimici e verso alcuni componenti dei vegetali come resine, oli essenziali, alcaloidi, glicosidi. Per questa ragione l'alcol, e più ancora le miscele acqua-alcol in varie proporzioni, sono largamente usate per estrarre principi attivi da droghe vegetali; le forme farmaceutiche che ne derivano sono diverse (**tinture, estratti fluidi...**).

Ha scarso potere solvente verso altri componenti dei vegetali terapeuticamente inerti come gomme, mucillagini, amido.

Una gradazione alcolica del **14-15%** potrebbe essere sufficiente ad assicurare la conservabilità del preparato, senza aggiungere altri conservanti; in realtà la Farmacopea suggerisce di raggiungere almeno una gradazione alcolica del 25%, che non è possibile utilizzare per preparazioni ad uso orale. Anche in questo caso possiamo miscelare alcol e acqua a varie concentrazioni.

Nota: quando troviamo scritto in qualsiasi preparazione idroalcolica non specificato il grado alcolico per definizione si intende una soluzione idroalcolica a 70°.

Soluzioni idroalcoliche zuccherine (elisir)

Liquidi idroalcolici, dolcificati, limpidi, destinati all'uso orale. Contengono sostanze aromatizzanti e, nel caso degli elisir medicati, anche principi attivi terapeutici. I solventi principali sono l'acqua e l'alcol, addizionati a volte di glicerolo, sorbitolo e sciroppo per migliorare il potere solvente e/o come dolcificanti.

In generale contengono dal 20 al 35% tra alcol etilico e altri co-solventi ed il 30-40% di saccarosio.

Il veicolo idroalcolico si presenta adatto a tenere in soluzione farmaci che, per essere più solubili in alcol che in acqua, non potrebbero raggiungere una concentrazione sufficiente in un veicolo acquoso. Il medesimo veicolo idroalcolico può consentire un assorbimento più rapido di alcuni farmaci, in confronto con altre forme farmaceutiche per uso orale; in soluzione idroalcolica, ad esempio, la teofillina presenta per via orale un assorbimento paragonabile ad un'iniezione intramuscolare.

Con questo abbiamo visto tutte le possibili caratteristiche delle soluzioni delle preparazioni per uso orale e i suoi eccipienti.

CONTROLLO TECNOLOGICO SULLE SOLUZIONI

Vediamo ora quali sono i controlli tecnologici che la Farmacopea ci richiede, una volta che abbiamo prodotto una soluzione.

- Caratteristiche organolettiche
 - **colore, odore e sapore:** si devono determinare e si deve controllare che siano stabili nel tempo
 - **aspetto:** deve essere omogeneo e si deve mantenere nel tempo.
- Determinazione del pH: deve essere stabile nel tempo. Una variazione di pH può essere indice della variazione di stabilità del sistema
- Determinazione della densità (es. sciroppi)
- Determinazione della cariacattiverica: ci deve essere una certa qualità microbiologica, ovvero i microrganismi patogeni devono essere assenti
- Uniformità di massa
- Uniformità di contenuto

Uniformità di massa

Per le preparazioni a dose unica:

Si pesa singolarmente il contenuto di **20 contenitori**, vuotati il più quantitativamente possibile, e si determina la massa media. **Non più di due** delle singole masse deviano più (o meno) del **10%** dalla massa media e **nessuna** più del 20%.

Per le preparazioni multidose:

Si esegue sulle preparazioni che si trovano in un contenitore dal quale si preleva solo una parte del contenuto ad ogni somministrazione. Si svuota il più completamente possibile il contenuto e se ne determina la massa o il volume, a seconda dei casi. La massa o il volume non devono essere inferiori alla quantità indicata in etichetta.

Uniformità di contenuto

Dopo agitazione, si svuota ciascun contenitore il più quantitativamente possibile e si effettua il saggio sui singoli contenuti, che devono soddisfare il **saggio B** per l'uniformità di contenuto delle preparazioni a dose unica (valido x capsule, granuli, supposte, ovuli).

DENSIMETRIA

È opportuno fare delle precisazioni in merito alla densità di queste preparazioni.

La densità d ed il peso specifico g di un corpo, sono, rispettivamente, la massa del volume unitario e la forza di gravità agente su di esso. Si ha quindi: $d=m/V$ e $g=F/V$ dove m , F , V sono rispettivamente la massa, la forza di gravità ed il volume. Quale unità di misura del volume si usa il litro (l).

(1 l è definito come il volume di 1 kg di acqua pura a 4 °C e 760 torr) La densità si esprime in kg/l (g/ml) e può essere di due tipi:

1. **Densità assoluta:** è il rapporto tra la massa del corpo alla temperatura T e la massa di un uguale volume di acqua a 4°C (d204).

2. **Densità relativa:** è il rapporto fra la densità di un corpo alla temperatura T e quello dell'acqua ad una data temperatura ($^{\circ}\text{C}$) (es. d $^{20}_{20}$). Questo è il tipo di densità che deve essere preso in considerazione quando si parla di soluzioni medicinali.

Densimetri o alcoolometri

In laboratorio vengono usati vari strumenti per misurare la densità relativa, quali i densimetri. Questi vengono utilizzati anche per misurare il grado alcolico, per questo prendono il nome anche si alcoolometri. Sono delle scale graduate con sotto un'ampolla, che si inseriscono all'interno del contenitore in cui abbiamo il liquido di cui vogliamo misurare la densità: il densimetro immerso riceve una spinta idrostatica fino ad equilibrare la forza di gravità agente sullo strumento stesso (principio di archimede). Il menisco del liquido si fermerà ad un determinato valore sulla scala graduata, che indica la densità.

Ogni densimetro ha una T di impiego, alla quale deve trovarsi il liquido sul quale si esegue la misura.



Picnometri

La misura della densità relativa di un liquido (es. d $^{20}_{20}$) può essere effettuata con un picnometro. Dapprima si determina la capacità del picnometro, pesandolo vuoto e asciutto (p), quindi va riempito fino al segno sul capillare con acqua distillata, bollita di recente per privarla dei gas discolti e si pesa di nuovo (P).

La capacità del picnometro alla temperatura dell'esperienza T è data dall'espressione:

$$\text{capacità} = \frac{P - p}{\text{peso.spec.dell'acqua.a.T}^{\circ}}$$

Il valore del peso specifico alla temperatura T ($^{\circ}\text{C}$) si ricava da tabelle.

Si riempie quindi il picnometro pulito ed essiccato con il liquido del quale si vuole determinare la densità, si annota il peso e la temperatura. Il valore della densità relativa è dato dal rapporto:

$$d_{T^{\circ}} = \frac{P' - p}{C}$$

dove:

-P' = peso del picnometro pieno

-p = peso del picnometro vuoto

-C = capacità del picnometro alla temp. T ($^{\circ}\text{C}$)



Schema riassuntivo:

Le soluzioni riportate nello schema sottostante a differenza delle soluzioni orali, non contengono né edulcoranti, né aromatizzanti. Possono contenere agenti addensanti e viscosizzanti per aumentare il tempo di permanenza della preparazione al sito di somministrazione. In base alla via di somministrazione possono richiedere caratteristiche specifiche

Soluzioni per altre vie di somministrazione

- Per applicazione cutanea
- Preparazioni nasali
- Preparazioni oftalmiche
- Preparazioni oromucosali
- Preparazioni per irrigazione
- Preparazioni parenterali
- Preparazioni rettali



- Soluzioni oleose (oleoliti)
- Soluzioni gliceriche
- Soluzioni acquose

PREPARAZIONI LIQUIDE

SISTEMI DISPERSI

I sistemi dispersi hanno grande importanza in campo farmaceutico in quanto si ritrovano in numerose forme di dosaggio di impiego corrente, utilizzate per via parenterale, orale, rettale e topica. E quindi importante conoscere la teoria e la tecnologia dei sistemi dispersi.

I sistemi dispersi sono sempre costituiti da:

- fase dispersa o interna
- fase disperdente o continua.

CLASSIFICAZIONE:

In base alle dimensioni

- in base alle dimensioni:

Classe	Intervallo dimensionale	Caratteristiche del sistema	Esempi
Dispersioni molecolari (soluzioni vere)	Inferiore a 1,0 nm(μ)	Particelle invisibili al microscopio elettronico; passano attraverso ultrafiltrati e vanno incontro a rapida diffusione	Molecole di ossigeno ioni, glucosio
Dispersioni colloidali (pseudosoluzioni)	da 1 nm a 0,5 μ	Particelle non risolvibili al normale microscopio ottico; visibili al microscopio elettronico; passano attraverso filtri di carta ma non attraverso membrane semipermeabili; diffondono molto lentamente	Sali di Ag colloidale, polimeri naturali e sintetici
Dispersioni grossolane	Maggiore di 0,5 μ	Particelle visibili al microscopio ottico; non passano attraverso filtri di carta né attraverso membrane semipermeabili; non diffondono	La maggior parte delle emulsioni e sospensioni farmaceutiche, globuli rossi

I limiti fra le varie classi sono arbitrari dal momento che non c'è transizione netta fra una dispersione colloidale e una molecolare, nè fra una dispersione colloidale e una grossolana.

In base alle dimensioni della fase dispersa (interna) posso fare una prima classificazione in:

1. Dispersioni molecolari: dispersioni in cui il farmaco è “molecolarmente” disperso nella fase disperdente. Sono le soluzioni (unica fase), passano attraverso qualsiasi tipo di filtro.

2. Dispersioni colloidali: hanno la fase dispersa di tipo colloidale, ovvero costituita da particelle che hanno dimensioni nel range dei nanometri e non possono essere viste ad occhio nudo ma solo con microscopio elettronico.

Esempi: Sali di argento colloidale in acqua danno luogo ad una dispersione colloidale leggermente opalescente. Altro esempio può essere un qualsiasi idrocolloide in acqua, come gelatina, tutte le gomme, derivati della cellulosa (tranne l'etilcellulosa che non è affine all'acqua), alginati, chitosano, polivinalcol, polimeri carbossi vinilici.

Quindi se si prende qualsiasi idrocolloide e lo si mette in acqua, si forma una dispersione colloidale; a basse concentrazioni potrebbe essere una dispersione molecolare cioè una soluzione, ma se aumenta la concentrazione, ottengo una dispersione colloidale. Le particelle degli idrocolloidii sono affini all'acqua ma formano una dispersione nell'ordine dei nanometri. Le dispersioni colloidali sono **pseudosoluzioni** e possono essere trattenute da filtri che hanno pori in grado di trattenere le particelle nanometriche, a differenza delle soluzioni.

3. Dispersioni grossolane: hanno la fase dispersa costituita da particelle di diametro maggiore dei 500 nm, che può arrivare anche ai 100 micron (le vediamo anche ad occhio nudo). Si suddividono in **suspensioni** e **emulsioni**.

In base all'affinità della fase dispersa con la fase disperdente

I **sistemi dispersi** sono indicati in generale anche con il termine **colloidii**, indipendentemente dalle dimensioni della fase dispersa. Per colloidii si intendono quindi, le dispersioni finissime (colloidali), le suspensioni e le emulsioni. Si suddividono in:

- Colloidii liofobi: (idrofobi o non affini per la fase acquosa) quando manifestano repulsione per il solvente, cioè quando la fase dispersa non è affine alla fase disperdente.
- Colloidii liofili: (idrofili o affini per l'acqua) quando sono affini al solvente, cioè quando la fase dispersa è affine alla fase disperdente. *Es. idrocolloide in acqua, perché è affine all'acqua*

Colloidii liofobi

Dispersione in cui la fase interna **non è affine alla fase disperdente**. Ricordiamo alcuni esempi di colloidii liofobi:

- farmaci insolubili in acqua
- argille in dispersione finissima
- fasi oleose in acqua (O/A)
- sospensione ioni Ag in acqua

Qualsiasi principio attivo, che in acqua risulta insolubile, forma una dispersione; ma che tipo di dispersione?

- Se le dimensioni del farmaco sono superiori a 0,5 micron, si forma una **sospensione**. La fase interna è solida e grossolana.
- Se le dimensioni del farmaco sono inferiori a 0,5 micron, si forma una **dispersione colloidale liofoba**. La fase interna è solida e nanometrica.

A questa categoria fanno parte anche le **Emulsioni**: sistemi in cui la fase interna liquida è immiscibile con la fase disperdente (acqua), ad esempio un olio messo in acqua forma un'emulsione. La fase interna in questo caso respinge la fase esterna; perciò, nel tempo in queste preparazioni le due fasi si separano.

L'olio è la fase interna e l'acqua è la fase disperdente (viene detta emulsione olio in acqua) oppure possono avere ruoli opposti (viene detta emulsione acqua in olio) in base all'applicazione per la preparazione farmaceutica.

Quindi, alla categoria dei colloidii liofobi fanno parte:

- **le sospensioni liquide:** sistemi dispersi formate dalla fase dispersa solida e disperdente liquida
- **le emulsioni liquide:** sistemi dispersi costituite da entrambe le fasi liquide ma immiscibili (O/A o A/O)
- **le dispersioni colloidali liofobe:** sistemi dispersi di dimensioni inferiori ad 0.1-0.5 μm di diametro in genere formate da aggregati contenenti 103-109 atomi

Queste tre dispersioni si differenziano per la natura della fase interna e sono tutte non affini alla fase disperdente.

Collodi liofili

Dispersione in cui la fase interna è **affine alla fase disperdente**.

Esempi: idrocolloide (va a formare una micella), macromolecola idrofila o tensioattivi (vanno a formare le micelle). Anche la micella (struttura anfifila) è una dispersione colloidale liofila, poiché appunto l'organizzazione delle teste idrofile rivolte verso l'esterno rende la struttura affine all'acqua, inoltre le micelle hanno dimensioni che vanno da 1 a 500 nm.

Questa dispersione viene anche chiamata **colloide d'associazione**, pensando all'associazione che fanno le molecole di tensioattivo ad organizzarsi in questa struttura. Diversamente dalle dispersioni colloidali liofobe, qui **la fase interna è sempre nanometrica**.

Differenza sostanziale tra liofobi e liofili:

Essendo i colloidii liofili affini alla fase disperdente, sono stabili dal punto di vista termodinamico; mentre per quanto riguarda i colloidii liofobi, la fase interna non è affine alla fase disperdente e dal punto di vista termodinamico questo sistema è instabile e tende alla separazione delle due fasi. In ogni caso non posso accettare questa separazione di fase, ma la fase dispersa deve essere uniformemente dispersa nella fase disperdente. Ci sono molti approcci per stabilizzare queste dispersioni.

Se utilizzo un colloide liofilo per stabilizzare un colloide liofobo, il colloide liofilo viene detto **colloide protettore**, cioè protegge il colloide liofobo dall'instabilità.

Quali sono i fenomeni che avvengono nell'interfaccia fra queste due fasi del colloide liofobo e cosa va a destabilizzare la dispersione?

Tra le due fasi esiste un'**interfaccia**, una **zona di confine**, che avrà delle caratteristiche intermedie fra le caratteristiche delle due fasi distinte.

Caratteristiche:

Le interfacce possono essere di vario tipo, come si evince dallo schema sottostante

Nel caso delle emulsioni riguarda due liquidi immiscibili, nel caso di sospensioni, un solido e un liquido, mentre esiste sempre un'interfaccia liquido/aria.

Classificazione delle interfacce:

Phase	Interfacial Tension	Types and Examples of Interfaces
Gas-gas	—	No interface possible
Gas-liquid	γ_{lv}	Liquid surface, body of water exposed to atmosphere
Gas-solid	γ_{sv}	Solid surface, table top
Liquid-liquid	γ_{ll}	Liquid-liquid interface, emulsion
Liquid-solid	γ_{ls}	Liquid-solid interface, suspension
Solid-solid	γ_{ss}	Solid-solid interface, powder particles in contact

6

Esempio:

Prendiamo un'emulsione costituita da gocce di olio in acqua: l'interfaccia liquido-liquido non avrà né una densità solo acquosa né solo oleosa, ma intermedia; inoltre, le molecole della regione interfaciale non hanno una posizione fissa ma si muovono continuamente.

Supponiamo che con un'agitazione vigorosa vado a disperdere le goccioline di olio nel backer.; questo sistema dal punto di vista termodinamico è molto instabile, perchè l'area dell'interfaccia tra fase interna e fase esterna è molto elevata. Tanto più questa è elevata, tanto più il sistema è instabile.

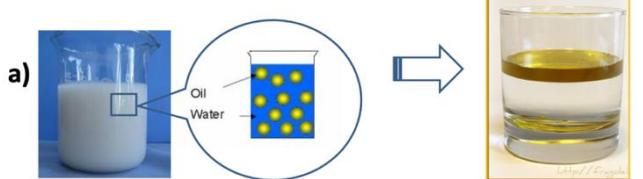
Un colloide liofobo è un **sistema termodinamicamente instabile** a causa dell'elevata **energia libera associata alla elevata superficie della fase dispersa (elevato rapporto superficie/volume)**, in seguito alla riduzione delle dimensioni della fase dispersa. L'energia di un sistema disperso può essere così descritta

$$\Delta G = \gamma \Delta A$$

γ : tensione interfacciale

Quindi, all'interfaccia liquido-liquido olio-acqua abbiamo un incremento dell'area superficiale legata alla dispersione del liquido immiscibile nell'acqua e a questa interfaccia corrisponde una elevata tensione interfacciale. Per cui andando a moltiplicare gamma per l'area superficiale troverò un valore alto di ΔG , ma sappiamo che un sistema è termodinamicamente stabile quando $\Delta G < 0$. Un incremento di area interfacciale comporta sempre un incremento della tensione interfacciale e l'instabilità aumenta perchè ΔG aumenta.

Nel tempo il sistema cercherà di raggiungere un ΔG più basso possibile e si andrà a **stratificare**, separando completamente le due fasi



Separazione delle fasi:



< area superficiale

immiscibili acqua-olio. Il sistema spontaneamente tenderà a ridurre l'area interfacciale, portando ad una separazione delle fasi in cui si ha la minore area interfacciale possibile.

Fenomeni Interfacciali

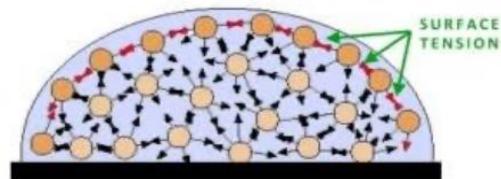
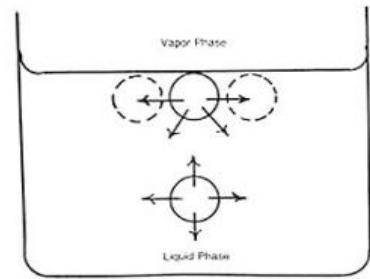
Tensione superficiale

Le molecole situate sulla superficie del liquido, all'interfaccia liquido-aria, sono sottoposte ad una forza risultante "non nulla", diretta verso l'interno del liquido, che tira tali molecole verso il basso. Quindi all'interfaccia restano meno molecole per unità di superficie e si riduce l'entità totale del contatto tra molecole differenti. La superficie di un liquido tende a contrarsi e ogni quantità di liquido tende a ridurre al minimo la sua superficie (sfericità delle gocce).

Questa contrazione superficiale è spontanea, perché il sistema riduce l'area interfacciale con la fase esterna a cui è meno affine, in modo da raggiungere una stabilità termodinamica. Si può dire che la contrazione della superficie del liquido è accompagnata da una diminuzione di energia libera.

Quindi la superficie contratta corrisponde ad uno stato di minima energia libera: ogni tentativo per aumentare il contatto tra le fasi, riportando più molecole all'interfaccia (aumentando così la superficie), deve comportare un incremento di energia libera. L'energia libera di superficie non è altro che il lavoro richiesto per ingrandire di 1 m² l'area di superficie A, l'eq. diventa:

g è definibile come la forza che agisce perpendicolarmente ad una linea della superficie lunga 1 m. g , secondo il Sistema internazionale si esprime in Nm⁻¹, ma è consuetudine riportarli in mNm⁻¹, poiché si parla di sistemi farmaceutici, quindi le forze in gioco saranno molto piccole. Nel sistema CGS è numericamente equivalente a dñe cm⁻¹.



$$W = \gamma \Delta A$$

Tensione interfacciale

Se la superficie di un liquido invece di essere a contatto con una fase gassosa è a contatto con un altro liquido col quale è immiscibile (es. acqua/olio) si parla di tensione interfacciale. Il valore di questa tensione è generalmente collocato a metà tra i valori delle tensioni superficiali dei due liquidi (questo quando i due liquidi non interagiscono). Se invece i liquidi dovessero anche in parte interagire, allora la situazione è diversa: per esempio la tensione all'interfaccia ottanolo/acqua è

Tabella 6.2 Tensioni superficiali e tensioni interfacciali nei confronti dell'acqua a 20°C

Sostanza	Tensione superficiale (mN m ⁻¹)	Tensione interfacciale contro H ₂ O (mN m ⁻¹)
Acqua	72	—
Glicerolo	63	—
Acido oleico	33	16
Benzene	29	35
Cloroformio	27	33
n-Ottanolo	27	8.5
Tetracloruro di carbonio	27	45
Olio di ricino	39	—
Olio d'oliva	36	33
Olio di semi di cotone	35	—
n-Ottano	2	51
Etere etilico	7	11

molto più bassa della tensione superficiale dell'ottanolo a causa del legame a idrogeno tra questi due liquidi. Quando infatti c'è interazione tra le due fasi, si assiste spontaneamente ad una riduzione della tensione interfacciale.

Per alcuni di questi sistemi costituiti da due liquidi immiscibili, si parla di **emulsionamento spontaneo**, perché riescono ad interagire chimicamente tra loro in modo tale da abbassare la tensione interfacciale. Per altri è necessario favorire il formarsi di una emulsione per stabilizzare il sistema (diminuire ΔG)

Per diminuire il ΔG , è possibile diminuire γ con l'aggiunta di **tensioattivi (emulsionanti)**:

- I tensioattivi sono formati da due regioni distinte: idrofila (affine per la fase acquosa) e una regione idrofoba (non affine per la fase acquosa).

- grazie alla loro struttura chimica anfifila, hanno la tendenza ad accumularsi nella zona di separazione delle due fasi, all'interfaccia delle fasi (ad es. con la coda idrofobica verso la fase oleosa e la testa idrofila verso la fase acquosa)
- adsorbite all'interfaccia, provocano una diminuzione della tensione superficiale e/o interfacciale e quindi una stabilizzazione del sistema.

In un'emulsione O/A, i tensioattivi rendono le gocce di olio non più liofobe ma liofile, affini alla fase disperdente; quindi, si verifica una stabilizzazione del sistema ($\Delta G < 0$) grazie ad un abbassamento del valore di γ .

$$\Delta G = \gamma \Delta A$$

Misura della tensione superficiale e interfacciale

Generalmente la tensione superficiale diminuisce all'aumentare della temperatura, per questo T deve rimanere stabile. Esistono vari metodi per misurare la tensione superficiale e interfacciale:

- Metodo dell'anello:** il metodo si basa sul fatto che la forza necessaria per distaccare un anello di platino-iridio appoggiato su una superficie liquida o su un'interfaccia liquido/liquido, è proporzionale alla tensione superficiale o interfacciale.

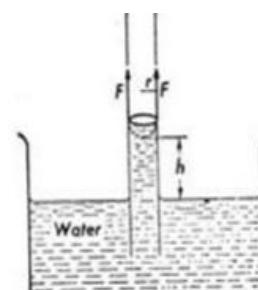
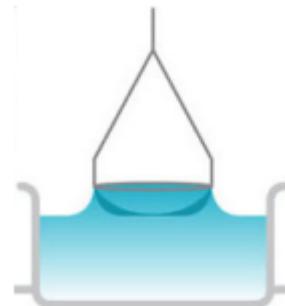
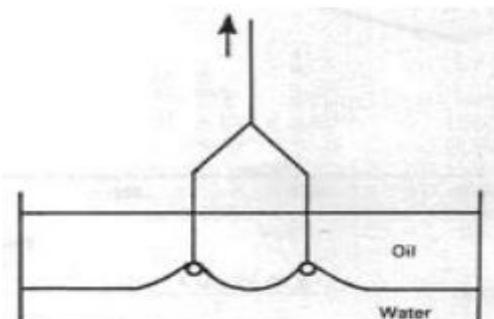
$$\gamma = \frac{F(dine)}{2 \cdot (2\pi r)} \cdot \beta \quad \beta \text{ è il fattore di correzione}$$

Il valore di β si ottiene per interpolazione tra il valore di R^3/V e R/r dove:

R = raggio dello strumento

r = raggio dell'anello platino-iridio

V = volume del liquido sollevato



- Metodo del Capillare:** è valido solo per la misura della tensione superficiale e si basa sul fenomeno della capillarità o salita capillare. Il liquido risalirà il capillare fino a quando la tensione superficiale non sarà bilanciata dalla forza di gravità della colonna di liquido formatosi.

1) Se l'angolo di contatto tra il liquido e il vetro del capillare è zero:

$$F = \gamma 2\pi r$$

F = forza di salita capillare

g = tensione superficiale

r = raggio del capillare

La forza F esercitata dalla colonna di liquido sarà →

$\pi r^2 h$ = volume del liquido all'interno del capillare

d = densità del liquido

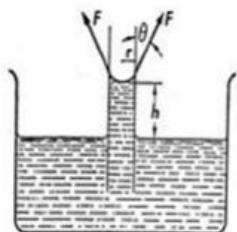
g = accelerazione di gravità

All'equilibrio la forza esercitata dalla colonna di liquido sarà uguale alla forza di salita del capillare:

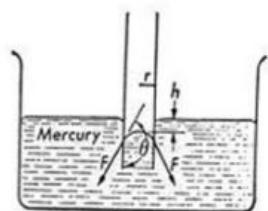
$$\pi r^2 d g h = \gamma 2\pi r, \text{ quindi: } h = \frac{2\gamma}{rdg}$$

2) Se l'angolo di contatto è diverso da zero: →

$$h = \frac{2\gamma}{rdg} \cos \theta$$



Capillary rise for a liquid exhibiting a contact angle, θ , which is greater than zero but less than 90° .



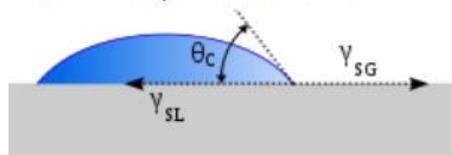
Capillary fall for a liquid exhibiting a contact angle, θ , which is greater than 90° .¹

1 q

Bagnabilità

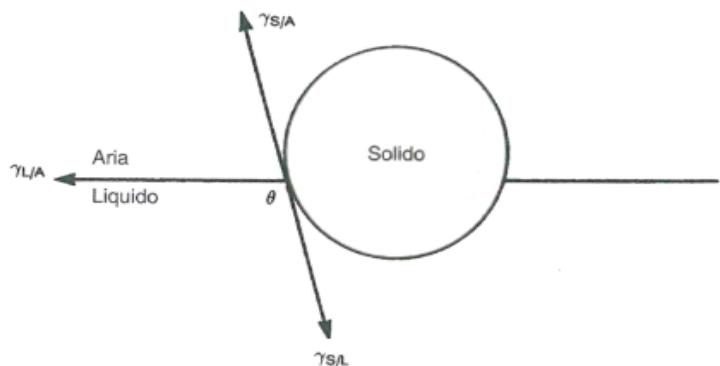
Un solido è bagnato da un liquido quando questo si stende sulla superficie del solido, ne sposta l'aria e l'interfaccia solido/aria viene sostituita da quella solido/liquido. Questo fenomeno è molto importante nella preparazione di colloidii liofobi, sospensioni, disgregazione delle compresse, granulazione ad umido. θ_c è l'angolo di contatto ed è definito come l'angolo fra l'interfaccia liquido-aria e l'interfaccia solido-liquido e indica quanto il liquido bagna il solido, cioè ci dà un indice della bagnabilità di un solido.

Goccia di liquido posta su una superficie solida:



L'angolo θ può quindi variare da 0° ($\cos \theta = 1$, bagnabilità completa) a 180° ($\cos \theta = -1$, bagnabilità nulla).

Solido parzialmente immerso



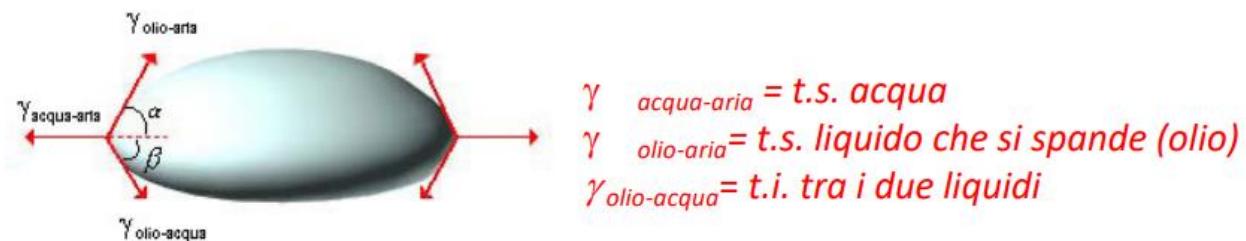
Un agente bagnante è un tensioattivo che, quando viene disciolto in acqua, diminuisce l'angolo di contatto fra la superficie del liquido e quella del solido. L'azione più importante degli agenti bagnanti è quella di abbassare l'angolo di contatto (θ) tra la superficie del solido e il liquido bagnante.

$$\gamma_{S/A} = \gamma_{S/L} + \gamma_{L/A} \cos \theta \quad \rightarrow \quad \cos \theta = \frac{\gamma_S - \gamma_{SL}}{\gamma_L} \quad \text{eq. di Young}$$

Spandibilità

La Spandibilità è un parametro importante per preparazioni farmaceutiche ad uso cutaneo. La pelle è infatti "bagnata" costantemente da un sottile film acquoso-oleoso con caratteristiche di polarità simili ad una miscela di acidi grassi. Se una piccola quantità di liquido immiscibile (ac. oleico) è posta sulla superficie di un altro liquido (acqua) si possono avere 2 fenomeni:

- 1- L'acido oleico si spande per coprire la superficie dell'acqua.
- 2- " " rimane come goccia, o "lente", sulla superficie dell'acqua.



Quale dei 2 fenomeni si verifichi dipende dall'ottenimento di uno stato minimo di energia libera. La capacità di un liquido di spandersi su di un altro immiscibile può essere espresso in termini di coefficiente di Spandibilità S :

$$S = \gamma_{acqua-aria} - (\gamma_{olio-aria} + \gamma_{olio-acqua})$$

necessario, ad esempio, aumentare la Spandibilità agendo sulla tensione interfacciale con l'aggiunta di tensioattivi.

Praticamente la goccia d'olio verrà "stesa" sull'acqua se $S \geq 0$, aumentando così la sua superficie di contatto. Per una lozione preparata utilizzando oli minerali sarà quindi

RECAP LEZIONE PRECEDENTE:

I sistemi dispersi vengono classificati o in base alla dimensione della fase interna o in base all'affinità tra la fase interna e la fase esterna.

I colloidii liofobi sono quei sistemi dispersi per i quali non c'è affinità tra fase interna e fase esterna e sono quelli per cui si hanno problemi di stabilità nel tempo.

Esiste un'interfaccia:

- nei sistemi liquido-liquido è tra la fase interna (oleosa) e la fase esterna (acquosa)
- nei sistemi solido-liquido è tra la particella solida e la fase esterna liquida
- esiste sempre un'interfaccia liquido-aria.

Per abbassare queste tensioni interfacziali bisogna aggiungere dei tensioattivi.

Nel caso delle emulsioni i tensioattivi agiscono da emulsionanti, mentre nel caso delle sospensioni agiscono da bagnanti.

FORZE DI INTERAZIONE TRA PARTICELLE DISPERSE

All'interfaccia però non ci sono solo le tensioni interfacziali che possono causare l'instabilità del sistema, ma esistono anche delle forze di interazione tra le particelle.

Consideriamo delle dispersioni colloidali liofobe (fase interna solida e fase esterna acquosa).

Le forze di interazione tra le particelle disperse sono state studiate a partire da particelle di dimensione nanometrica. Successivamente hanno traslato i risultati ottenuti su sistemi di dimensioni maggiori.

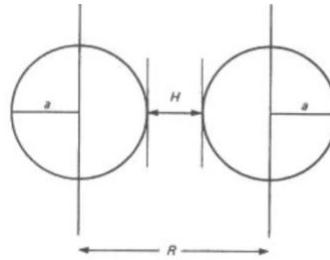
Le forze all'interfaccia tra particella solida e liquido sono di vario tipo:

- 1) forze di van der Waals o di attrazione elettromagnetica. Sono le uniche forze attrattive.
- 2) forze elettrostatiche (legate alla carica superficiale) di repulsione.
- 3) forze di Born, a corto raggio ("short range") e repulsive. Sono forze repulsive più deboli.
- 4) forze steriche dipendenti dalla geometria e dalla conformazione delle molecole alla superficie delle particelle.
- 5) forze di solvatazione, dovute alla variazione nella quantità di solvente adsorbito in prossimità delle particelle tra loro vicine.

Sono tutte forze repulsive, tranne quelle di van der Waals.

TEORIA DLVO

La teoria DLVO descrive quantitativamente la stabilità di queste dispersioni colloidali liofobe. Nell'elaborazione di questa teoria hanno preso in considerazione solo le forze di van der Walls e le forze elettrostatiche.



a = raggio delle particelle
H = distanza di separazione tra le particelle
R = distanza "centro-centro" tra le particelle
R = **H** + 2**a**

Prendiamo due particelle colloidali (ordine dei nano metri) di raggio a , poste a una distanza H . La distanza dal centro delle due particelle è indicata con R .

L'energia totale di un sistema disperso come questo è data dalla somma delle forze attrattive e delle forze repulsive (forze elettrostatiche).

Se prevalgono le forze attrattive le particelle si aggregano (ma noi non vogliamo che i nostri sistemi si aggreghino).

Se prevalgono le forze repulsive le particelle rimangono separate nella fase disperdente (questa è la situazione che vogliamo).

$$V_T = V_A + V_R$$

FORZE ATTRATTIVE

Le forze attrattive sono descritte dall'equazione di Hamaker.

$$V_A = - \frac{A}{6} \left(\frac{2a^2}{R^2 - a^2} + \frac{2a^2}{R^2} + \frac{R^2 - 4a^2}{R^2} \right)$$

L'equazione di Hamaker si può semplificare se consideriamo il rapporto H/a molto piccolo. Questo rapporto è piccolo quando le particelle sono molto più grandi rispetto alla distanza che le separa. Quindi se abbiamo una particella molto vicina a un'altra, quindi il suo raggio è superiore alla distanza di separazione, si semplifica così.

$$V_A = - \frac{Aa}{12H}$$

La distanza tra le particelle e le forze di attrazione sono tra loro inversamente proporzionali.

Le forze di attrazione sono inversamente proporzionali a 12 volte la distanza di separazione. Queste forze sono alte per distanze molto piccole.

Se le particelle sono molto vicine, le forze di attrazione prevalgono e le particelle si aggregano.

Se la distanza di separazione aumenta, le forze di attrazione diminuiscono in modo inversamente proporzionale alla distanza.

FORZE ELETTROSTATICHE REPULSIVE

Sono legate alla presenza di una carica sulla superficie della particella. Tutte le particelle disperse in un mezzo liquido sviluppano una carica superficiale.

Se la molecola è neutra tende ad adsorbire sulla superficie gli ioni presenti in soluzione. In questo modo acquista una carica. Se non ci sono elettroliti in soluzione adsorbe gli ioni legati alla dissociazione dell'acqua. Nella maggior parte de casi, se la particella è neutra e non ci sono ioni, lo ione che viene adsorbito è lo ione ossidrile. In questo modo la particella si carica negativamente.

Se c'è una particella con un gruppo ionizzabile, allora si ionizza. Questo processo dipenderà dalla sua pKa e dal pH.

Possiamo avere anche un caso in cui la costante di elettrica tra il solvente e la particella è molto diversa. Allora in questo caso la particella si carica negativamente.

Questi sono i tre motivi con cui scarica una particella dispersa in acqua.

Cosa ne consegue?

Ogni particella dispersa in una fase disperdente presenta due strati di carica.

Lo strato attaccato alla superficie della particella è detto strato fisso. In questo strato fisso ci sono ioni adsorbiti di carica opposta alla carica della particella.

Esteriormente allo strato fisso, c'è uno strato diffuso, che è più spesso.

Poniamo che la nostra particella abbia carica superficiale -. Il primo strato attaccato alla particella, quindi lo strato fisso, sarà carico +. Poi c'è lo strato diffuso in cui sono presenti sia cariche + che -, ma in prevalenza quelle di carica opposta a quelle della particella.

Più siamo vicini allo strato fisso e più prevalgono le cariche opposte a quelle della particella.

Più ci allontaniamo e più ci avviciniamo alla neutralità.

All'interno dello strato fisso si può individuare un piano ideale. Questo piano è detto **piano di Stern**.

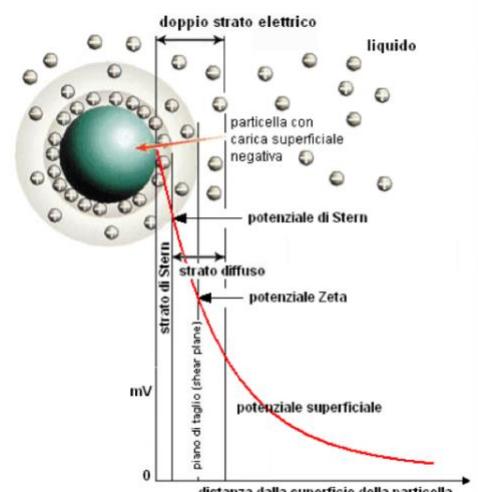
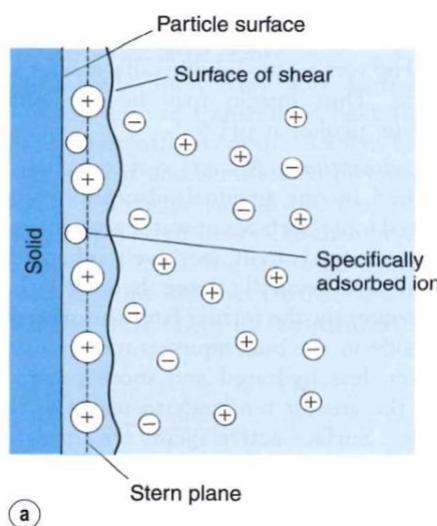
Lo strato fisso è separato dallo strato diffuso da un piano, detto piano di taglio o piano di scorrimento (surface of shear).

Tutti questi piani hanno un loro valore di potenziale.

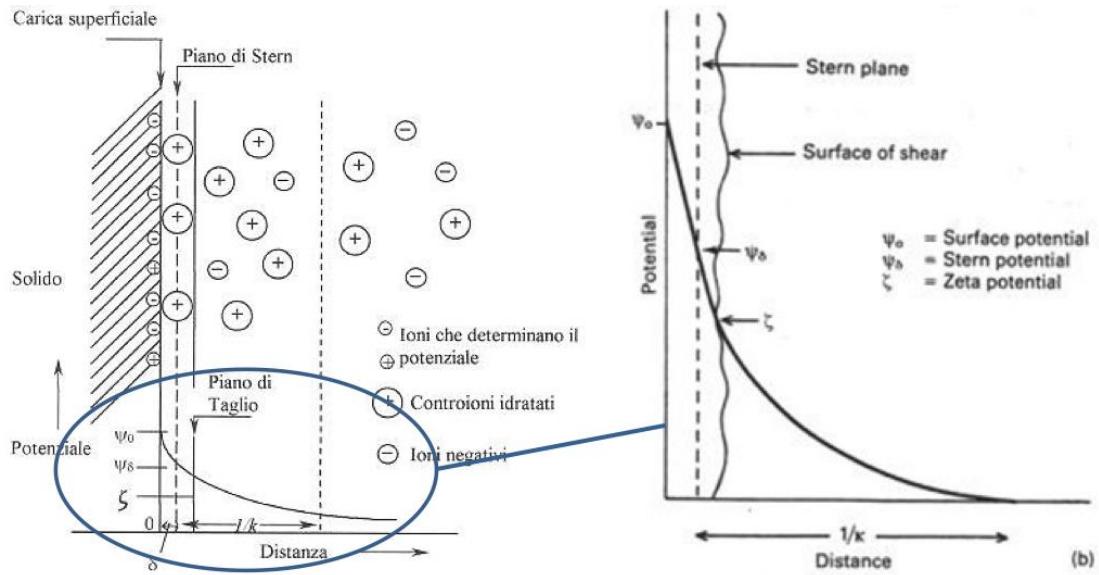
Man mano che ci spostiamo, allontanandoci dalla particella, il potenziale tende a diminuire.

Possiamo misurare tre diversi potenziali elettrici:

- Il primo potenziale, sulla superficie della particella, si chiama potenziale di Nerst, o potenziale di superficie. È la differenza di potenziale tra la superficie della particella e la zona elettricamente neutra.
- Il potenziale di Stern è la differenza di potenziale tra il piano di Stern e la regione elettricamente neutra.
- Il potenziale zeta o elettrocinetico è la differenza di potenziale che parte dal piano di taglio fino alla zona elettricamente neutra.



Questi potenziali diminuiscono man mano che aumenta la distanza.



(Ricordare i grafici).

In ascissa c'è la distanza di separazione tra due particelle $1/k$, definita come distanza di Debye-Hückel.

È la distanza che va dal piano di Stern fino alla neutralità, quando il potenziale è nullo.

Poiché il piano di Stern è ideale, ed è al centro dello strato fisso, potremmo fare un'approssimazione dicendo che la distanza di Debye-Hückel corrisponde allo spessore del doppio strato elettrico.

Sulla base di questo concetto è stato possibile calcolare l'entità delle forze repulsive.

Le forze repulsive dipendono da:

- ϵ = costante dielettrica del mezzo disperdente
- a = raggio della particella
- H = distanza di separazione tra le particelle
- k = parametro che dipende dalla concentrazione di elettroliti nel mezzo acquoso (reciproco della distanza di Debye-Hückel)

$$V_R = 2\pi\epsilon * a * \psi_\delta^2 e^{-kH}$$

$2\pi\epsilon$ è la costante di elettrica della fase disperdente.

Le forze di repulsione dipendono dal quadrato del potenziale di Stern. Se due particelle, che hanno lo stesso potenziale di Stern si avvicinano, allora si respingono, perché hanno lo stesso potenziale e la stessa carica.

Il potenziale di Stern è su un piano ideale, per cui come lo misuro?

Nella pratica l'unico potenziale che posso misurare è il potenziale zeta.

Eperimentalmente nell'equazione compare il potenziale di Stern, ma nel pratico viene usato il potenziale zeta.

L'equazione mi dice che le forze repulsive dipendono da due parametri in modo esponenziale.

H è la distanza di separazione tra la superficie di due particelle. Questo vuol dire che le forze repulsive variano in modo esponenziale con la distanza tra le due particelle.

Tanto più le particelle sono vicine, tanto maggiori sono le forze repulsive.

Tanto maggiore è H , tanto più piccole saranno le forze repulsive.

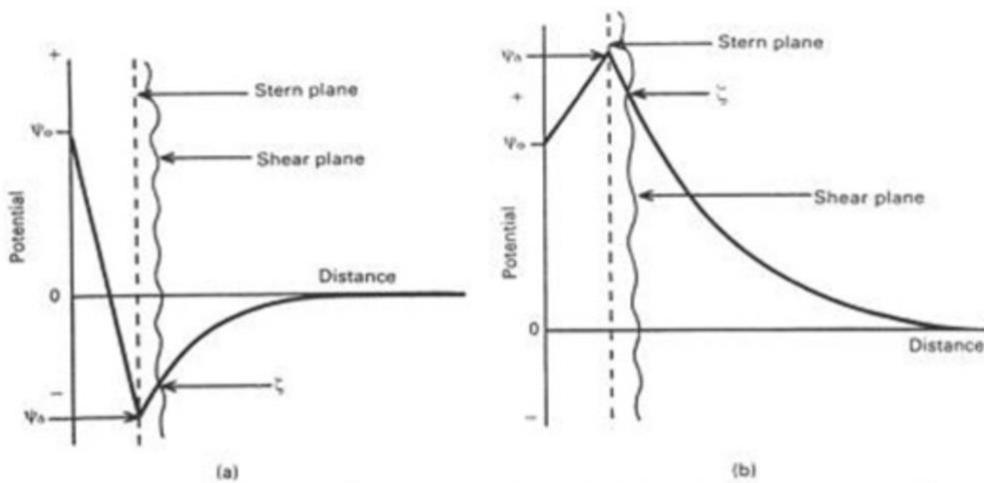
K è l'inverso della distanza di Debye-Hückel. Questo valore dipende dalla presenza di elettroliti all'interno della fase disperdente.

Se ci sono elettroliti cambia lo spessore del doppio strato elettronico.

Se aumenta la concentrazione degli elettroliti, aumenta k . Essendo il reciproco della distanza di Debye-Hückel ($1/k$), se aumenta k allora diminuisce lo spessore del doppio strato elettrico.

Se diminuisce la distanza di Debye-Hückel allora ogni particella dispersa avrà la nuvola elettronica più compatta. Le particelle così potranno avvicinarsi di più senza respingersi, saranno più libere di muoversi.

Viceversa, se diminuisce K allora aumenta la distanza di Debye-Hückel e quindi lo spessore dello strato elettronico.



(a) Potenziale negativo per l'adsorbimento di controioni polivalenti (b) aumento del potenziale per adsorbimento di ioni dello stesso segno

Riassumendo, le forze repulsive dipendono principalmente da:

- Il potenziale di Stern che però viene misurato tramite il potenziale zeta
- La distanza a cui si trovano le particelle
- La concentrazione degli elettroliti presenti all'interno della fase disperdente.

Il **potenziale zeta** può essere modificato andando ad aggiungere degli ioni.

Nel grafico di sinistra si vede cosa succede al potenziale zeta se si aggiungono ioni di carica opposta a quella della particella. Il potenziale zeta diminuisce, perché è come se si neutralizzasse la carica.

Aggiungendo ioni di carica opposta, si inverte il segno perché prevalgono gli ioni di carica opposta.

Il segno cambia, ma il potenziale varia sempre in modo esponenziale.

Se invece all'interno dell'acqua ci sono degli ioni con la stessa carica della particella, allora il valore di potenziale aumenta.

Aumentano tutti i potenziali, così anche il potenziale z.

Se aumenta la concentrazione di ioni di carica opposta, aumenta k e diminuisce $1/k$ e quindi si comprime lo spessore del doppio strato. Il potenziale z rispetto alle condizioni normali, arriverà a 0 a distanze inferiori.

Le particelle hanno più libertà di movimento e possono avvicinarsi di più prima che si verifichi la repulsione.

Con questa teoria hanno quantificato quali sono i parametri che influenza il valore di $1/k$, quindi dello spessore dello strato di Debye-Hückel.

$$1/k = (\epsilon \epsilon_0 RT / F^2) \sum c_i z_i^{1/2} \quad (3)$$

dove:

- ϵ_0 = costante dielettrica nel vuoto (capacità di un dielettrico di conservare energia elettrica potenziale sotto l'influenza di un campo elettrico);
- ϵ = costante dielettrica (o permittività relativa) del mezzo disperdente;
- R = costante dei gas;
- T = temperatura assoluta;
- F = costante di Faraday;

c_i e z_i = conc. e numero di carica degli ioni di tipo i nel mezzo disperdente

Il parametro più importante in questa equazione è la sommatoria della concentrazione degli ioni che si trovano nel mezzo disperdente e la loro valenza.

L'effetto di uno ione carico +1 e di uno carico 3+, a parità di concentrazione, determina un'ulteriore variazione dello spessore di Debye-Hückel.

Aumentando la concentrazione degli ioni, di carica opposta a quella della particella, aumenta il valore di k , diminuisce $1/k$ e si ha una diminuzione della distanza con la quale il potenziale zeta va zero.

L'effetto dato dalla concentrazione dei contro ioni è dato anche dalla valenza del contro ione. A parità di concentrazione, se aumenta la valenza dell'elettrolita, ho una compressione del doppio strato elettronico.

Tornando all'equazione iniziale...

Prendiamo una curva in cui:

$$\text{Poiché } V_T = V_A + V_R$$

- Asse y: energia del sistema
- Asse x: distanza di separazione tra le due particelle (H)

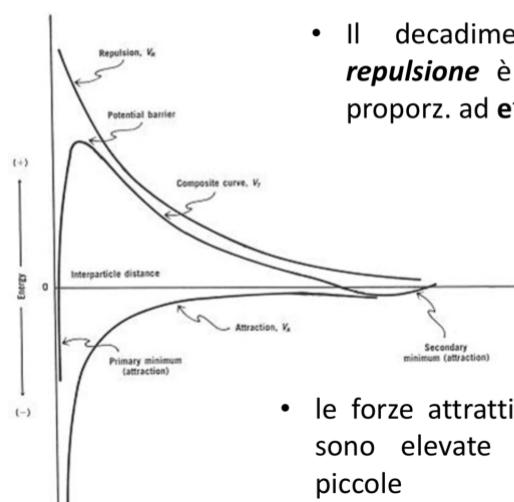
Nella parte alta del grafico ci sono le forze repulsive.

Nella parte bassa ci sono le forze attrattive.

Forze attrattive: variano in modo inversamente proporzionale alla distanza.

Per distanze molto piccole le particelle si attraggono, mentre per distanze più grandi l'effetto attrattivo non è più rilevante.

Forze repulsive: diminuiscono in modo esponenziale con la distanza.



- Il decadimento delle forze di **repulsione** è di tipo esponenziale, proporz. ad e^{-kH}

- le forze attrattive di van der Waals sono elevate per distanze molto piccole

Sommando le curve ottengo la curva totale del sistema disperso (curva intermedia).

Quella riportata è la curva che risulta dalla sommatoria delle forze attrattive e repulsive, e possiamo identificare, partendo dalla parte bassa del grafico, una serie di punti caratteristici:

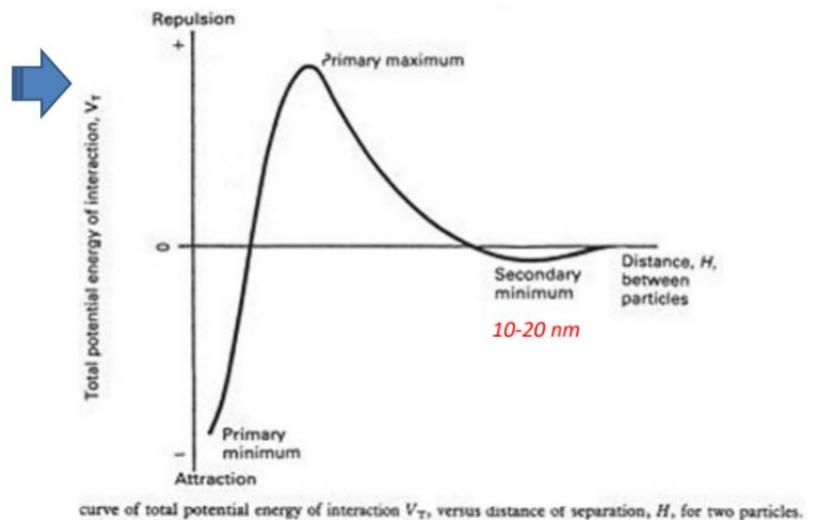
- Minimo primario, per distanze di separazione molto piccole di circa 2/3 nm, che corrisponde allo stato di massima aggregazione possibile del sistema.
- Massimo primario, dove si ha la massima repulsione
- Minimo secondario, a distanze di separazione più grandi nell'ordine di 10-20 nm, nel quale le particelle si separano ancora di più e compare un secondo stato di aggregazione.

Quindi al minimo primario e al minimo secondario si hanno due fenomeni di aggregazione e al massimo primario si verifica repulsione.

Perché a distanze di separazione maggiori esiste una forma di aggregazione e sono presenti ancora delle forze attrattive? Sappiamo infatti che queste sono inversamente proporzionali alla distanza per cui prevalgono a distanze molto piccole.

Si ha questo fenomeno dal momento che le forze repulsive diminuiscono più velocemente perché variano esponenzialmente con la distanza, man mano che questa aumenta diminuiscono tanto velocemente che a un certo punto non hanno ancora annullato completamente le forze attrattive, dando luogo a questa lieve entità di aggregazione a distanze maggiori. Le forze repulsive si sviluppano quando due particelle di questo tipo si avvicinano e i loro doppi strati elettronici si sovrappongono, le forze attrattive sono forze di van der Waals che variano con l'inverso della distanza e si verificano soprattutto a distanze molto piccole.

- Il fenomeno di attrazione al minimo primario prende il nome di coagulazione, ed è un tipo di aggregazione irreversibile. In termini pratici, se il sistema giunge all'aggregazione delle particelle al minimo primario, queste precipitano e non si riescono più a disperdere nella fase disperdente, il sistema non è recuperabile.
- L'attrazione invece, che si verifica nel minimo secondario prende il nome di flocculazione, ed è un'aggregazione di tipo reversibile. Se a questo punto un certo numero di particelle si aggrega, si provoca una destabilizzazione del sistema che non è irreversibile, infatti anche mediante semplice agitazione si riescono a disperdere le particelle. In moltissime preparazioni disperse sulla confezione è indicato di agitare prima dell'uso, questo poiché ci può essere un parziale grado di flocculazione e bisogna che il principio attivo sia uniformemente distribuito nel flacone.
- A distanza intermedia abbiamo il massimo primario che corrisponde alla forza di repulsione, ovvero la forza principale che mantiene le particelle separate nel mezzo disperdente e che di conseguenza stabilizza il sistema. L'altezza di questo massimo primario corrisponde al potenziale ζ , più questo è elevato più la repulsione tra le particelle sarà elevata.



curve of total potential energy of interaction V_T , versus distance of separation, H , for two particles.

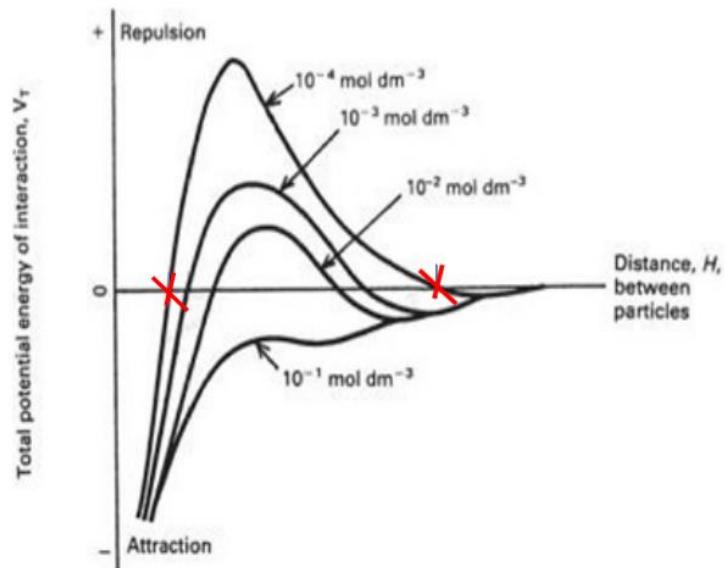
Influenza della concentrazione di elettroliti sull'energia totale

Si è parlato dalla formula della teoria DLVO in relazione a come gli elettroliti influenzano il valore delle forze repulsive, di seguito si tratterà di come questi influenzano la curva totale.

Guardando il grafico si vede che se viene aggiunta una piccola concentrazione di elettroliti, si verifica una diminuzione del massimo primario e una compressione del doppio strato elettronico (spessore di Debye-Hückel), si abbassa quindi il potenziale ζ , le particelle si avvicinano e come valore assoluto aumenta anche l'entità del minimo secondario. Il risultato che si ottiene è l'aggregazione in flocculi, ovvero particelle che si avvicinano e creano interazioni formando aggregati fioccosi, porosi, non compatti che per semplice agitazione si separano molto facilmente. Se questa operazione viene condotta in modo controllato, quindi per arrivare in queste condizioni (guardando il grafico partendo dall'alto: le due curve sotto la prima), il sistema

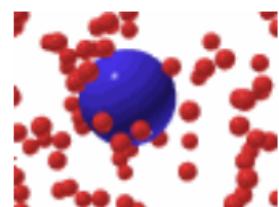
rimane stabile perché si avrà sempre un massimo primario che si oppone alla coagulazione, cioè una barriera energetica di forze repulsive (potenziale ζ) che si oppone all'aggregazione delle particelle nel minimo primario. Il pericolo di una dispersione colloidale di questo tipo è l'aggregazione al minimo primario perché è irreversibile, mentre se si aggiunge qualcosa che lo sposta dal minimo primario, sono in un margine di sicurezza e al momento dell'uso il sistema si può separare nuovamente, questo è detto approccio alla flocculazione controllata.

Se invece viene aumentata troppo la concentrazione del contro-ione, la situazione sarà rappresentata dalla curva posizionata più in basso nel grafico, si creerà un eccesso di cariche opposte e non avendo una barriera energetica che impedisca alle particelle di aggregarsi, queste coaguleranno. In conclusione, sapere il tipo di contro ione che si aggiunge, la sua concentrazione e la sua valenza è di grande importanza in quanto influenza l'andamento della curva e in termini pratici il tipo di aggregazione che possono avere le particelle.



Particelle colloidali e moti browniani

Se si considera una dispersione colloidale, le particelle nanometriche che si muovono nell'acqua (molecole rosse) non rimangono ferme poiché il loro movimento è causato dai moti browniani, ovvero movimenti casuali nello spazio in tutte le direzioni tipici delle particelle colloidali. Questo accade poiché non sono soggette alla forza di gravità che in condizioni normali le farebbe sedimentare, ma sono talmente piccole che prevalgono i moti browniani.



Nel caso in cui gli urti delle particelle siano efficaci, si potrà avere il fenomeno della aggregazione tra le particelle colloidali di solido; infatti, se viene fornita al sistema sufficiente energia (agitando o anche fornendo calore), aumenterà l'energia cinetica e se questa è superiore alle forze repulsive date dal potenziale ζ , le particelle possono aggregare al minimo primario. Quindi avere un potenziale ζ elevato è importante perché sul sistema prevalgono le forze repulsive, ma lasciato da solo potrebbe essere soggetto a una serie di variazioni energetiche che porterebbero il sistema alla coagulazione.

Traslando questo concetto ad una emulsione, vi saranno delle particelle ad esempio di olio disperse nella fase aquosa e nel momento in cui le goccioline si scontrano si fondono, si dice che coalescono. Quindi la coagulazione

al minio primario che vale per i sistemi solido-liquido prende il nome di coalescenza per quanto riguarda un sistema liquido-liquido.

La teoria DLVO nata per studiare la stabilità di un sistema disperso è stata traslata anche alla stabilità di qualsiasi tipo di dispersione liofoba. Nel caso dell'emulsione la coagulazione al minimo primario corrisponde alla coalescenza, quindi alla fusione di due goccioline che avviene sempre all'interno del minimo primario, situazione da evitare per tutti i sistemi dispersi. La flocculazione invece è una aggregazione reversibile in cui le particelle solide o goccioline di olio si avvicinano ma non fondono e si possono disperdere nuovamente per agitazione.

DYNAMIC LIGHT SCATTERING (DLS) E POTENZIALE ZETA

La tecnica Dynamic Light Scattering, abbinata a un misuratore del potenziale (il più comune è lo Zetasizer), si utilizza per determinare le dimensioni di tutte le particelle colloidali nell'ordine di nanometri e allo stesso tempo per misurare il potenziale ζ delle dispersioni basandosi sulla mobilità elettroforetica delle particelle. Se il valore di potenziale riscontrato con lo strumento è superiore in valore assoluto a 30, il sistema sarà tendenzialmente stabile con repulsione; se è inferiore prima o poi si verificherà una aggregazione e il sistema si destabilizzerà, poi in base alle caratteristiche del sistema potremo avere coagulazione al minimo primario o flocculazione al minimo secondario. Avere una misura del valore di potenziale ζ è importante per elaborare strategie per stabilizzare il sistema, ad esempio avendo una dispersione colloidale liofoba cosa conviene aggiungere per stabilizzare.

La seguente tabella riassume la diversa stabilità dei colloidii in funzione del variare del potenziale ζ :

Potenziale ζ [mV]	Stabilità del colloide
da 0 a ± 5	Rapida coagulazione o flocculazione
da ± 10 a ± 30	Instabilità incipiente
da ± 30 a ± 40	Moderata stabilità
da ± 40 a ± 60	Buona stabilità
> ± 61	Eccellente stabilità

Repulsione tra superfici idrate

Tra i vari fenomeni interfacciali (tensione interfaciale, tensione superficiale) abbiamo visto che esiste questa forza di interazione tra le particelle disperse data da questa curva con coagulazione e flocculazione.

Esistono anche altre forze steriche e di solvatazione di tipo repulsivo che si verificano all'interfaccia in un sistema disperso. Entrano in gioco quando alla dispersione colloidale liofoba si aggiungono molecole diverse, ad esempio macromolecole, come tensioattivi non ionici o idrocolloidi, liofilii in quanto affini all'acqua.

Nel caso si aggiunga un colloide liofilo per stabilizzare un colloide liofobo, le macromolecole non ioniche si posizionano all'interfaccia tra la fase colloidale dispersa e la fase disperdente ed esercitano forze steriche e solvatazione di tipo repulsivo, forze stabilizzanti. Il tensioattivo si orienta con la coda idrofobica sulla superficie verso la particella e con la parte idrofila verso lo strato di Stern, subito adeso alla superficie della particella, vengono quindi adsorbiti sullo strato di Stern. La conseguenza può essere una riduzione del massimo primario fino ad annullarlo, infatti la carica superficiale diminuisce, riduzione del potenziale zeta fino ad annullarsi e si ottiene il cosiddetto effetto colloidale protettore.

Perché annullando le forze repulsive il sistema è stabile e si respinge? Perché entrano in gioco forze diverse, steriche e di solvatazione di tipo repulsivo.

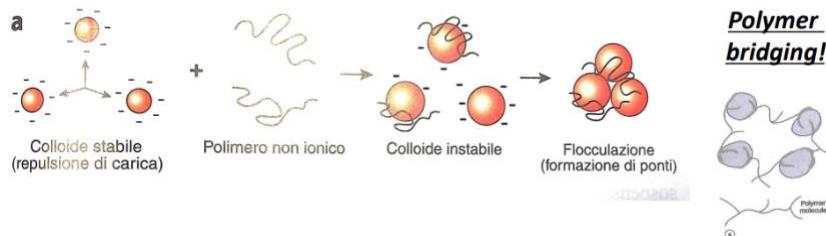
È necessario distinguere tra i due fenomeni di adsorbimento e assorbimento, con il primo si indica una penetrazione all'interno mentre l'adsorbimento è semplicemente un effetto superficiale poiché la molecola rimane sulla superficie. Quest'ultimo può essere di due tipi:

- Se molecola che si aggiunge è neutra l'adsorbimento è di tipo fisico, perché sono forze prevalentemente di van der Waals che la tengono sulla superficie della particella.
- Se la molecola ha una carica l'adsorbimento sarà di tipo chimico, che implica forze di legame più forti, quali interazione elettrostatica e scambio ionico.

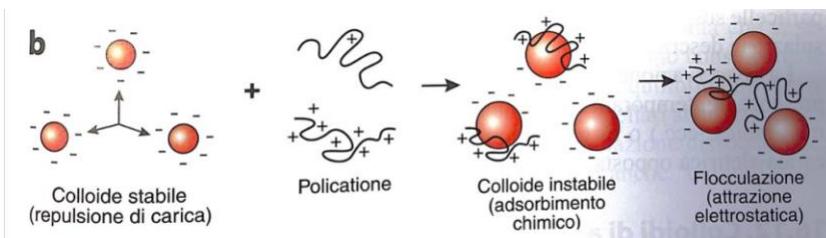
Analizziamo caso per caso.

1) Aggiunta di piccole quantità di colloide liofilo (neutro) o di carica opposta

Aggiungendo ad una dispersione liofoba una piccola quantità di colloide liofilo neutro (es. gelatina, derivati della cellulosa...) si otterrà un adsorbimento fisico di questo sulla superficie delle particelle, il colloide aggiunto si posizionerà parzialmente sulla superficie e schermerà la carica della particella, allora riducendo la carica superficiale diminuirà anche il potenziale zeta. L'idrocolloide inoltre fa da ponte tra due particelle, ovvero una parte viene adsorbito sulla superficie, mentre il resto della sua catena si troverà in acqua ed essendo idrofilo sarà solvatato e potrà interagire con altri idrocolloidii o direttamente con la superficie di un'altra particella formando il flocculo. Quello che si ottiene è una diminuzione del potenziale zeta, compressione del doppio strato elettronico e soprattutto aumento del minimo secondario, e infine flocculazione. Effetto chiamato *polymer bridging*.

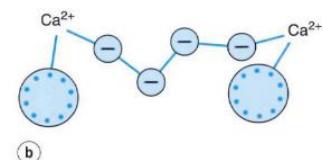


Se l'idrocolloide o il tensioattivo che si aggiunge è di carica opposta a quella della particella, si comporterà come un elettrolita. Se ho particella carica negativamente, il policatione che si aggiunge va in parte a controbilanciare la sua carica ma l'effetto è sempre flocculazione, riduzione massimo primario e aumento del minimo secondario.



2) Aggiunta di piccole quantità di colloide liofilo con la stessa carica

Se l'idrocolloide che viene aggiunto ha la stessa carica della particella il potenziale dovrebbe aumentare, ma se sono presenti dei controioni in soluzione questi faranno da ponte. Il polimero carico negativamente si mette in mezzo, il catione bivalente interagisce con la carica della particella e con l'idrocolloide di carica opposta e si ottiene sempre flocculazione. Sono tutte strategie che posso utilizzare per far flocculare il sistema senza provocare coagulazione.



3) Aggiunta di un idrocolloide neutro (o di un tensioattivo non ionico) al colloide liofobo in quantità tale da ricoprire le particelle stesse

Se aggiungo sempre un idrocolloide neutro non più in piccola quantità, ma in una quantità tale da ricoprirne tutta la superficie interfacciale, si ottiene l'effetto colloidale protettore. L'idrocolloide totalmente adsorbito sullo strato

di Stern forma uno schermo fisico, ovvero uno strato spesso e denso che scherma la carica della particella, di conseguenza non si riuscirà più a misurare il potenziale zeta essendo troppo basso. Il sistema, avendo tutte catene CH₂OH idrofile, non è più un colloide liofobo ma è diventato liofilo, quindi affine alla fase esterna, ed è molto stabile in quanto le catene sono tutte solvatate con l'acqua e creano grande ingombro sterico che tiene le particelle separate fra loro, non si avvicinano addirittura fino a una distanza inferiore al doppio dello spessore assorbito. In questo caso non ho neanche flocculazione.

SISTEMI DISPERSI – FENOMENI INTERFACCIALI e TENSOATTIVI

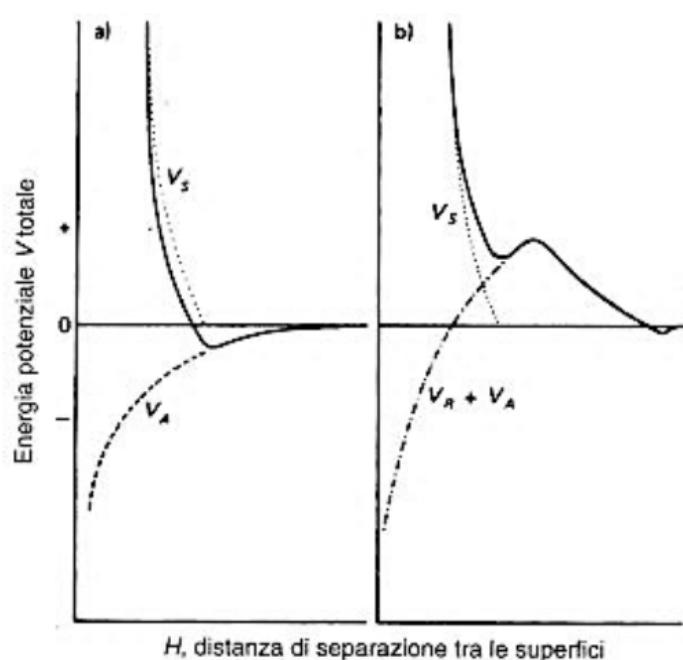
Effetto colloidale protettore

Se si aggiunge ad un colloide liofilo una macromolecola non ionica tale da ricoprire tutta la superficie della particella della fase dispersa si ottengono delle forze repulsive, quindi stabilizzanti, legate alla solvatazione e all'ingombro sterico. Si crea una sorta di pellicola che rende affine il colloide liofobo alla fase esterna, trasformandolo in un colloide liofilo.

L'effetto che si ottiene con questo approccio formulativo è che si impedisce la coagulazione: le particelle non coagulano al minimo primario perché si è creata una barriera; esse non si possono avvicinare per una distanza che è addirittura il doppio della lunghezza della catena della macromolecola che si mette attorno alla superficie delle particelle. Le molecole rimangono quindi ad una distanza di sicurezza.

Curve che descrivono l'effetto colloidale protettore

Riprendendo la teoria DLVO (secondo cui $V_T = V_A + V_R$), se ci si aggiungono anche queste forze di repulsione sterica, indicate con V_S , graficamente si possono ottenere le seguenti curve:



Nel grafico di sinistra è rappresentata la sommatoria delle forze attrattive e di quelle repulsive steriche, mancano invece quelle legate alla carica perché si prende in considerazione il caso in cui manchi la repulsione legata alla carica superficiale. Le forze attrattive variano in maniera inversamente proporzionale alla distanza. Le forze steriche, rappresentate dalla curva tratteggiata, diminuiscono in funzione della distanza: per distanze piccole sono altissime, poi man mano che aumenta la distanza esse diminuiscono fino a sparire quando le particelle sono molto separate. La sommatoria è data dalla curva in nero. Si nota che non c'è più il minimo primario; si ha un massimo che è legato alle forze di repulsione e steriche. Per distanze

maggiori si ha una debolissima aggregazione che corrisponde al minimo secondario. Quindi le particelle possono eventualmente un po' avvicinarsi tra di loro con qualche legame a idrogeno, ma **non si ha una coagulazione o una flocculazione pronunciata**.

Nel grafico di destra, invece, è rappresentata la stessa situazione in un sistema totale in cui è presente anche una repulsione elettrostatica.

Anche in questo caso la risultante delle forze è data dalla curva nera. Si ha una repulsione massima per distanze piccole (quindi si impedisce la coagulazione), poi man mano che le distanze aumentano prevale ancora la repulsione, in questo caso legata alla carica, poi per distanze ancora più elevate si ha una minima aggregazione.

Quindi queste sono le curve che descrivono cosa accade quando è presente una macromolecola intorno alla superficie delle particelle, che svolge un effetto colloidale protettore.

Parametri che determinano l'effetto sterico

Se si vuole valutare quantitativamente l'effetto sterico (forze repulsive) bisogna considerare il tipo di molecola scelta. In particolare:

- **Lunghezza della catena polimerica:** più si utilizza una molecola con un peso molecolare elevato e una catena lunga più le forze repulsive saranno maggiori
- **Solvatazione:** è strettamente correlata alla lunghezza della catena. Più una molecola è lunga, più sono presenti gruppi OH che possono formare legami a idrogeno con l'acqua o che possono essere solvatati, aumentando così le forze di repulsione.
- **Numero di catene per area unitaria della superficie,** cioè la concentrazione: maggiore è la concentrazione, fino ad essere tale da ricoprire tutta la superficie, più si ha l'effetto stabilizzante.

Stabilità del sistema con il colloide protettore

Ricapitolando, in una dispersione colloidale liofoba così come tale le particelle si respingono se il potenziale zeta è elevato. Però se si lascia il sistema così da solo, qualche variazione dell'energia del sistema potrebbe portare le particelle a collidere, perché esse si muovono di moti browniani. Quindi se non si aggiungono degli additivi le particelle potrebbero coagulare. Se si aggiunge un idrocolloide si impedisce tutto ciò: si hanno delle forze di repulsione, legate alla presenza dell'additivo, che impediscono la coagulazione.

Ma questo sistema che si è creato è stabile nel tempo? Cosa potrebbe succedere se si va a modificare l'energia del sistema (ad esempio agitando il sistema o aumentando l'energia cinetica delle molecole attraverso un aumento della temperatura)?

Per rispondere a queste domande si deve fare riferimento all'equazione dell'energia libera di Gibbs:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Normalmente qualsiasi reazione che avviene in natura avviene cercando di portare il ΔG ad un valore uguale o inferiore a 0, perché è la situazione più stabile.

Una reazione è sempre spontanea se il ΔH (variazione di entalpia, calore che il sistema scambia con l'ambiente esterno)

è negativo e il ΔS (variazione di entropia, cioè il disordine del sistema) è positivo.

In una reazione all'equilibrio si ha che $\Delta H = T\Delta S$.

Quando il ΔH è positivo e l'entropia è negativa la reazione non avverrà mai spontaneamente.

Ci sono due casi in cui se andiamo a variare l'energia del sistema possiamo avere un ΔG che non necessariamente è negativo, ma può essere anche positivo. È il caso in cui il ΔH è positivo e l'entropia è positiva: la reazione è spontanea solo ad alte temperature, non si verifica invece a temperatura ambiente. Viceversa, quando entrambe le variabili (entalpia ed entropia) sono negative la reazione è spontanea a basse temperature.

ΔH	ΔS	ΔG	Previsione sulla reazione
-	+	-	sempre spontanea
+	+	+ o -	spontanea ad alte temperature
-	-	+ o -	spontanea a basse temperature
+	-	+	mai spontanea
$\Delta H = T\Delta S$		0	all'equilibrio

Questa ultima situazione si può verificare solo nei sistemi non acquosi, dove si hanno dei solventi organici. Invece, nei solventi acquosi può succedere che, variando l'energia del sistema, si ottengono un ΔH e un ΔS positivi, ma la reazione rimane comunque spontanea.

Stabilizzazione entalpica

Tutta la superficie della particella è ricoperta dal colloide protettore



Supponiamo di avere due particelle colloidali disperse nella fase aquosa, interamente ricoperte dall'idrocolloide (solvatato dalle molecole di acqua, rappresentate da dei pallini nell'immagine). Queste due particelle potrebbero avvicinarsi: normalmente non lo fanno perché ci sono delle forze repulsive, ma se si fornisce energia al sistema esse potrebbero avvicinarsi ad una distanza inferiore al doppio della lunghezza della catena dell'idrocolloide. Per fornire energia si può per esempio scaldare, aumentando la temperatura. Le particelle sono così costrette a muoversi e,

quindi, le catene potrebbero interagire ed intersecarsi l'una nell'altra. In questa situazione si sta fornendo calore quindi si ha uno scambio positivo di entalpia. Ma quanto queste macromolecole compenetranano l'una dentro l'altra perdono l'acqua di solvatazione, quindi vengono liberate delle molecole di acqua. Le catene ora non sono più libere di muoversi nel mezzo perché sono legate tra di loro (attraverso legami di Van der Waals). Allora come fa l'entropia ad essere elevata se le catene non sono più libere di muoversi? Effettivamente nella zona di intersezione l'entropia diminuisce perché le catene diventano più rigide, ma l'entropia del sistema rimane comunque alta perché vengono liberate molte molecole di acqua, che hanno molti gradi di libertà. Quindi **il disordine del sistema è legato ai gradi di libertà delle molecole di acqua che vengono liberate**.

Quindi il ΔH è positivo e il ΔS è positivo. La reazione avviene spontaneamente solo fornendo calore. Questo tipo di fenomeno viene chiamato **stabilizzazione entalpica**.

Ora che le particelle si sono avvicinate e sono entrate l'una nell'altra si ottiene una coagulazione? In realtà no, perché nel momento in cui si smette di fornire energia al sistema (cioè si smette di scaldare) nella zona di interazione tra le catene si viene a creare una differenza di pressione osmotica tra la zona di compenetrazione e la fase disperdente esterna (quella aquosa). C'è una differenza di concentrazione tra le due fasi: il gradiente del potenziale chimico è molto più basso nella zona di intersezione rispetto che all'esterno. Quindi per un effetto osmotico l'acqua tende ad andare in mezzo alle catene e a risepararle. Quindi si ha un effetto repulsivo legato alla pressione osmotica: le catene si reidratano e si ritorna alla situazione iniziale con il colloide protettore solvatato tutto intorno alla superficie esterna delle particelle.

Quindi **la stabilizzazione entalpica si può considerare come una forma di destabilizzazione transitoria**: appena si toglie l'energia le catene si riseparano e si ritorna alla stabilizzazione sterica data dalle forze di solvatazione.

Così si è concluso di esaminare ciò che capita all'interfaccia in questi sistemi.

Tensioattivi

Gli attori principali di questi fenomeni interfacciali sono i tensioattivi e gli idrocolloidi.

I tensioattivi sono molecole anfifile, perché sono costituite da una porzione idrofila e da una porzione lipofila. La testa polare può essere ionica come non ionica. Per la loro natura anfipatica all'interfaccia stanno benissimo. Spesso vengono anche chiamati surfactanti in italiano, ma il termine in realtà non è corretto, deriva da:

SURFace ACTive AgeNTS

Surface Active Agents SURFACTANTS

Posso avere tante funzioni.

Tensioattivo in un sistema costituito da una sola fase

Si aggiunge un tensioattivo ad una sola fase. Per cominciare si suppone che tale fase sia l'acqua: a piccole concentrazioni il tensioattivo riesce a stare senza problemi in acqua, ma quando raggiunge una certa concentrazione inizia a mettersi all'interfaccia del liquido con l'aria: orienta la testa idrofila verso l'acqua e la coda lipofila verso l'aria. Man mano che aumenta la sua concentrazione ad un certo punto si raggiunge la **concentrazione micellare critica cmc**, alla quale si forma la micella.

La micella, quindi, è una struttura che si forma solo quando si raggiunge la cmc; al di sotto di questa concentrazione ci saranno i vari monomeri dispersi all'interfaccia o nella fase acquosa.

Viceversa, se la fase esterna è oleosa quello che si ottiene è sempre una micella, ma si parla di **micella inversa** perché inverte il suo orientamento: le teste idrofile verso l'interno e le code lipofile verso l'esterno, perché sono affini alla fase oleosa.

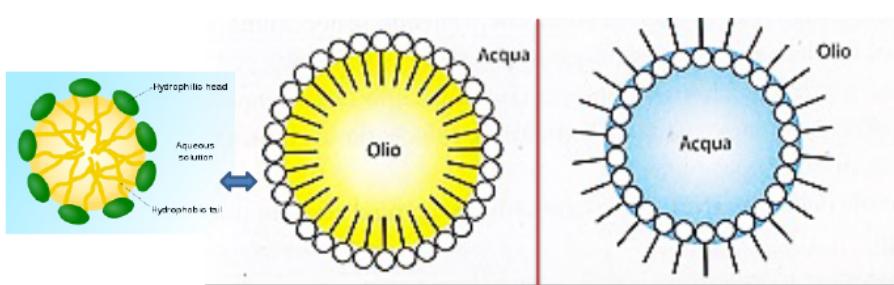
Le più comuni sono le micelle acquose ma esistono anche quelle in fase oleosa.

Funzioni del tensioattivo in questo sistema

Questi sistemi servono soprattutto per solubilizzare farmaci poco solubili. Il tensioattivo ha la funzione di **solubilizzante**. Quindi la micella è un sistema nanoparticellare che serve per solubilizzare i farmaci al di sopra della loro solubilità in un dato solvente.

Tensioattivo in un sistema costituito da due fasi, liquido-liquido

Se invece si hanno due fasi il tensioattivo sta benissimo all'interfaccia e si orienta in funzione delle due fasi.



la fase esterna è olio, si parla quindi di **emulsione acqua in olio (a/o)**.

Nell'immagine a sinistra c'è un sistema in cui la fase interna è olio e la fase esterna (disperdente) è acqua, si parla **emulsione olio in acqua (o/a)**. Nell'immagine a destra invece la goccia di acqua rappresenta la fase interna e

Funzioni del tensioattivo in questo sistema

Il tensioattivo è fluido, non è rigido: le catene idrofobiche sono ricche di insaturazioni, perciò sono molto fluide e si muovono nella fase oleosa. L'effetto del tensioattivo è quello di agire da **emulsionante**. Esso fa una barriera fisica, forma un film monomolecolare intorno alle goccioline della fase dispersa. Quindi impedisce alle goccioline di coalescere, cioè di fondersi l'una con l'altra. Per fare questo il tensioattivo deve avere una porzione idrofila e una lipofila. Quest'ultima deve stare a contatto con la fase oleosa, mentre la porzione idrofila serve a renderla affine all'acqua, in modo da solvatela e abbassare la tensione interfaciale. Quindi, l'inserimento di queste molecole all'interfaccia va ad abbassare la tensione superficiale e quella interfaciale.

È importante, pertanto, scegliere un tensioattivo che abbia determinate caratteristiche di porzione lipofila e porzione idrofila. La porzione idrofila serve a dare la stabilizzazione sterica (repulsione e solvatazione), mentre la porzione idrofoba viene adsorbita all'interfaccia.

Ma quale porzione deve prevalere delle due? Se si ha un'emulsione olio in acqua si deve usare un tensioattivo in cui prevale la porzione idrofila perché la fase esterna è l'acqua. Invece nel caso di un'emulsione acqua in olio si deve scegliere un tensioattivo in cui prevale la porzione lipofila.

Tensioattivo in un sistema costituito da due fasi, solido-liquido

Se la fase interna è solida si ha a che fare con le dispersioni colloidali e le sospensioni, in cui cambia la fase interna a seconda delle dimensioni. Nelle dispersioni colloidali la fase interna è dell'ordine dei nm, mentre nelle sospensioni si passa ai µm.

Funzioni del tensioattivo in questo sistema

In questo caso il liquido deve bagnare il solido affinché questo possa essere disperso. Per favorire la bagnabilità i tensioattivi vanno ad inserirsi all'interfaccia solido-liquido, orientandosi con la porzione idrofobica verso il solido e la porzione idrofila verso l'acqua. In questo caso, quindi, i tensioattivi fungono da **bagnanti**.

I tensioattivi hanno meccanismi di azione differenti a seconda delle fasi in cui si formano: emulsionanti in un'emulsione; bagnanti in una sospensione o una dispersione solido-liquido.

I tensioattivi non ionici possono anche agire, come gli idrocolloidi, da **colloidi protettori**. Ponendosi all'interfaccia solido-liquido, la porzione idrofila è tutta solvatata dalla fase esterna e si ha l'effetto colloidale protettore (lo stesso che danno gli idrocolloidi). In questo senso se si mette il tensioattivo ad una concertazione tale da ricoprire tutta la superficie delle particelle, esso trasforma un colloide liofobo in un colloide liofilo, cioè affine alla fase esterna. Quindi il colloide protettore lo si può fare sia con un idrocolloide sia con un tensioattivo non ionico.

I tensioattivi, poi, posti all'interno di una sola fase formano le micelle alla concentrazione micellare critica e le micelle formano i **colloidi di associazione**.

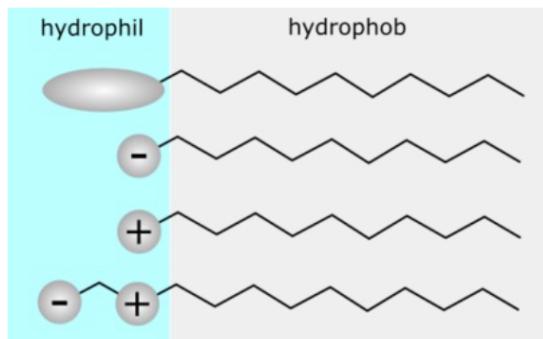
Quindi le stesse molecole svolgono azioni diverse e stabilizzano sistemi diversi, pertanto si possono utilizzare per vari scopi all'interno delle formulazioni farmaceutiche.

Suddivisione dei tensioattivi

Si dividono in:

- Anionici;
- Cationici;
- Anfionici (o anfoteri);
- Non ionici.

Rispetto ai tensioattivi carichi, quelli non ionici hanno una testa polare che è molto più ingombrante rispetto alle teste ioniche.



Esistono tantissimi tensioattivi e la loro monografia deve essere presente nella Farmacopea Europea. Inoltre, se si sta facendo una preparazione per uso orale bisognerà usare dei tensioattivi autorizzati per uso orale, se invece si sta facendo una preparazione per uso cutaneo bisognerà utilizzare un tensioattivo autorizzato per quell'uso. Quindi bisogna fare attenzione anche al tipo di uso di ogni tensioattivo.

Tensioattivi ionici

I tensioattivi ionici non sono tantissimi. Tra gli anionici ci sono il sodio laurilsolfato (presente in tutti i saponi, shampoo, ...) Tra i cationici c'è il benzalconio cloruro (è anche un conservante usato nei colliri) e il cloruro di cetilpiridinio.

Nelle formulazioni farmaceutiche l'utilizzo di tensioattivi ionici sta sempre più diminuendo perché essi sono irritanti soprattutto verso le mucose. Il loro utilizzo è quindi molto limitato, soprattutto per uso orale, anche per il fatto che hanno un sapore sgradevole.

Tensioattivi non ionici

Quelli non ionici si dividono in tante classi:

- Steroidi;
- Alcoli grassi;
- Mono-, di-gliceridi: sono costituiti da glicerolo, in cui uno o due gruppi OH sono esterificati con degli acidi grassi;
- Macrogol eteri o PEG eteri: sono eteri di acidi grassi con il polietilenglicole (PEG);
- Macrogol esteri o PEG esteri;
- Miscele di mono-, di- e tri-gliceridi e macrogol esteri;
- Sorbitan esteri: hanno come nome commerciale *Span*, seguito da un numero che indica l'acido grasso che è stato utilizzato. Sono molto utilizzati;
- Polisorbati: sono dei poliossietilen sorbitan esteri e hanno *Tween* come nome commerciale. Anche in questo caso la parola *Tween* è seguita da un numero che dipende dall'acido grasso utilizzato. Sono usati in tantissime preparazioni, sia per uso orale che per uso topico.

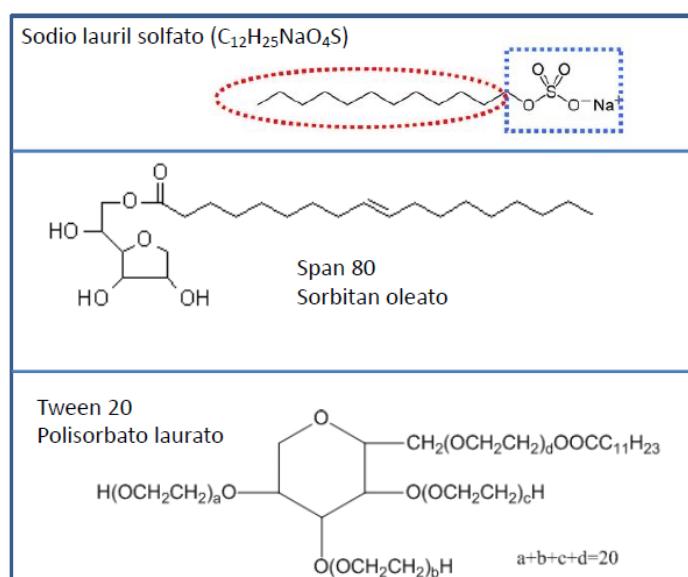
Se si prende una serie di tensioattivi che hanno la stessa catena idrocarburica come lunghezza, ad esempio 18 atomi di C, si possono avere dei tensioattivi differenti. Quello che cambia oltre alla struttura, il livello di insaturazione e il fatto che la catena sia lineare oppure no, è lo stato fisico in cui si trovano: se hanno poche insaturazioni si trovano allo stato solido; poi se esse aumentano si trovano in uno stato che si chiama *paste* (è tipo un semisolido, ma è più solido che liquido); se hanno molte insaturazioni invece sono allo stato liquido. Quindi i **tensioattivi** li possiamo avere in tutti gli stati fisici possibili: **possono essere liquidi, solidi o semisolidi**. Questo dipenderà dal tipo di catena idrocarburica che è legata alla testa polare: se essa è lunga e tutta satura il tensioattivo sarà solido.

Tensioattivi più utilizzati

- Sodio lauril sulfato: è ionico. Ha una testa polare abbastanza piccola con una carica negativa. È idrofilo in quanto l'idrofilia è legata alla carica;
- Span 80, sorbitan oleato;
- Tween 20, polisorbato laurato.

Differenza tra lo Span e il Tween

Il più idrofilo tra i due è il Tween: infatti lo Span ha una sola porzione idrofila, mentre il Tween ne ha diverse, ha infatti diversi gruppi poliossietilenici.



Quindi il **Tween** è un **tensoattivo prevalentemente idrofilo** (non ionico), perché prevale la testa idrofila rispetto alla piccola catena idrocarburica (porzione lipofila).

Gli **Span**, in generale, hanno una porzione idrofila inferiore rispetto alla grandezza della catena idrocarburica, quindi sono dei **tensoattivi prevalentemente lipofili**.

Classificazione dei tensioattivi

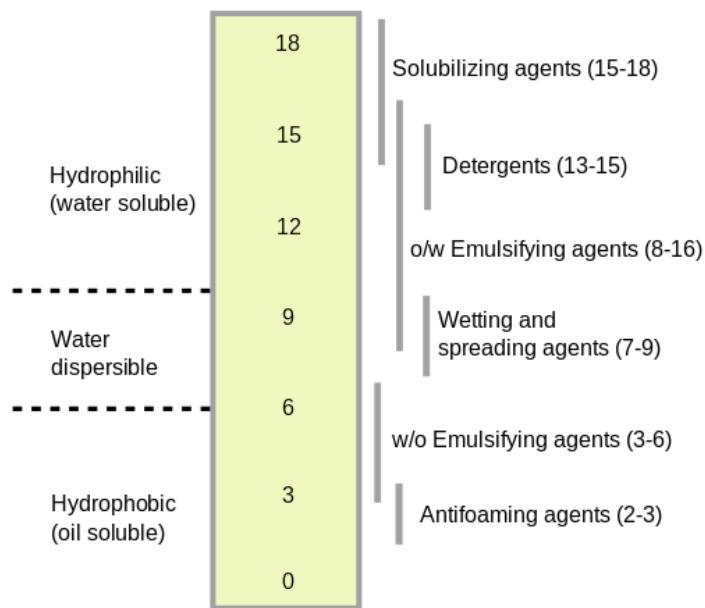
I tensioattivi vengono impiegati nelle forme farmaceutiche come:

- **Emulsionanti (A/O o O/A)**
- **Bagnanti**
- **Solubilizzanti**

Per selezionare i tensioattivi più adatti in base alle esigenze, esiste una scala arbitraria (creata da Griffin nel 1949) che stabilisce quantitativamente il prevalere della porzione lipofila o di quella idrofila. Questa scala è chiamata HLB (hydrophilic-lipophilic balance) ad è valida soltanto per i tensioattivi non ionici. Il range di questa scala va da 0 a 20 dove 20 è il massimo dell'idrofilia e 0 è il massimo della lipofilia. L'HLB di un tensioattivo non ionico viene calcolato con la seguente formula:

$$HLB = \frac{PM \text{ porzione idrofila}}{PM \text{ porzione lipofila} + PM \text{ porzione idrofila}} \cdot \frac{1}{5} \cdot 100$$

In base a questa equazione si può quindi costruire la scala che stabilisce le diverse funzionalità dei vari tensioattivi.



I tensioattivi che nella scala hanno un valore da 15 in su hanno una prevalenza della parte idrofila e sono quindi utilizzati come solubilizzanti; diminuendo l'HLB, tra 13 e 15 ci sono i detergenti (utilizzati nelle preparazioni cosmetiche e nei saponi); poi c'è un range di HLB piuttosto ampio, da 8 a 16, dove si trovano i tensioattivi emulsionanti che servono per emulsionare olio in acqua; nell'intervallo tra 7 e 9 i bagnanti; tra 3 e 6 gli emulsionanti che stabiliscono un'emulsione in cui prevale la porzione oleosa (emulsione acqua in olio); tra 2 a 3 i tensioattivi lipofili che hanno delle funzioni particolari e che agiscono come antischiuma.

(da 10 in su i tensioattivi sono solubili in acqua perché prevale la porzione idrofila, da 10 in giù sono disperdibili in acqua ma non solubili).

Nome chimico	HLB	Caratteristiche in acqua	Funzione
Etilenglicole distearato	1,5		
Sorbitan trioleato (Span 85)	1,8		
Sorbitan tristearato (Span 65)	2,1	immiscibili	antischiuma
Etilenglicole monostearato	2,9	non si disperdono	
Propilenglicole monostearato	3,4		
Gliceril monostearato	3,8	si disperdono con	
Gliceril monoleato	3,8	difficoltà;	
Sorbitan monoleato (Span 80)	4,3	si separano dopo riposo	emulsionanti A/O
Propilemglicole monolaurato	4,5		
Sorbitan monostearato (Span 60)	4,7		
Macrogol- 4 dilaurato	6,0		
Sorbitan monopalmitato (Span 40)	6,7	formano dispersioni	
Saccarosio dipalmitato	7,4	lattiginose che si	
Macrogol- 4 monoleato	8,0	separano dopo riposo	emulsionanti A/O
Sorbitan monolaurato (Span 20)	8,6		
Macrogol- 4 lauriletere	9,5		
Polisorbato 61 (Tween 61)	9,6	formano dispersioni	emulsionanti O/A
Macrogol-4 monolaurato	9,8	lattiginose stabili	
Polisorbato 81 (Tween 81)	10,0		
Polisorbato 65 (Tween 65)	10,5		
Saccarodio monoleato	10,7		
Polisorbato 85 (Tween 85)	11,0		
Saccarodio monopalmitato	11,1	formano dispersioni	
Macrogol-8 monoleato	11,4	opalescenti o limpide	emulsionanti O/A
Macrogol-8 monostearato	11,6		
Trietanolamina oleato	12,0		
Saccarosio monolaurato	12,3		
Octoxinol-9	12,8		
Nonoxinol-9	13,0		
Macrogol-8 monolaurato	13,1		
Polisorbato 21 (Tween 21)	13,3		
Polisorbato 60 (Tween 60)	14,9		
Macrogol-32 dioleato	15,0		
Saccarosio monolaurato	15,0		
Polisorbato 80 (Tween 80)	15,0		
Macrogol-20 oleiletere	15,4	formano soluzioni	
Polisorbato 40 (Tween 40)	15,6	limpide	detergenti
Polisorbato 20 (Tween 20)	16,7		
Macrogol monostearato	16,9		
Sodio oleato	18,0		
Macrogol-100 monostearato	18,8		
Potassio oleato	20,0		
Sodio laurilsolfato	40,0		

Scala di HLB di alcuni tensioattivi ionici e non ionici

N.B: per il sodio laurilsolfato, l'HLB arriva fino a 40 perché la classificazione vista vale solo per i non ionici.

In base alla struttura del tensioattivo si possono utilizzare formule diverse rispetto a quella vista prima. Ad esempio, per la determinazione del valore di HLB per gli alcoli poliosidrilati (polioli) esterificati con acidi grassi (gliceril monostearati) si può usare la seguente formula:

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right)$$

dove S è l'indice di saponificazione dell'estere e A l'indice di acidità dell'acido grasso.

I polisorbati (Tween) hanno valori che vanno da 9,6 a 16,7; gli esteri del sorbitano (Span) hanno valori compresi tra 1,8 e 8,6.

Nel caso di alcuni polimeri come polossameri si utilizza una formula diversa e quindi il valore può superare il 20. I polossameri sono dei tensioattivi non ionici molto idrofili: sono dei copolimeri a blocchi formati da unità di poliossietilene alternate a unità di poliossiproplene. Il loro HLB è calcolato attraverso la seguente formula:

$$HLB = \frac{E + P}{5}$$

E= percentuale in peso della porzione poliossietilenica
P= percentuale in peso dei residui di alcol poliidrossilato (gruppo polialcolico)
In questo modo abbiamo che l'HLB dei polossameri, a seconda del loro peso molecolare (quindi in base ad E), supera il 20 nonostante siano non ioniche.

Per calcolare il valore di HLB anche per molecole ioniche, Davies ha utilizzato un sistema che tiene conto del contributo dei singoli gruppi:

$$HLB = \sum n^o \text{gruppi idrofili} - \sum n^o \text{gruppi lipofili} + 7$$

In questo caso la scala di HLB può superare il valore di 20.

DISPERSSIONI COLLOIDALI

Le dispersioni colloidali sono tutti quei sistemi in cui la fase dispersa va da 1nm a 500nm. In base all'affinità alla fase esterna si possono classificare in dispersioni colloidali liofile (affini alla fase esterna), liofobe (non affini alla fase esterna) o colloidì di associazione (micelle). Però è sempre necessario specificare rispetto a quale solvente si riferisce la designazione liofilo/liofobo.

Esempi

Amido: liofilo nell'acqua
liofofo nell'alcool

Caucciù: liofobo nell'acqua
liofilo nel benzene

Micelle: colloidì d'associazione

Le dispersioni colloidali hanno delle proprietà legate alle particelle della fase dispersa (dimensione, forma, proprietà ottiche, cinematiche ed elettriche).

Proprietà dei sistemi colloidali

Dimensioni

Le dimensioni si determinano mediante misure della diffusione della luce (light-scattering) con una tecnica chiamata DLS (dynamic light scattering). Le particelle più grandi diffondono più luce e in tal caso è più importante il peso che il numero delle particelle.

Forma

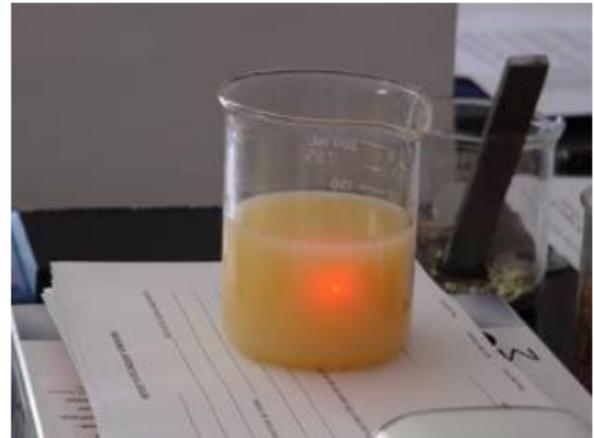
La forma assunta dalle particelle colloidali in dispersione è importante, essa cambia se il colloide è liofilo (la particella colloidale espone al mezzo la massima area superficiale) o liofobo (tende ad avere un'area minima possibile, tendenzialmente globulare). Si possono avere tante forme diverse e questo dipende dall'interazione con il mezzo disperdente. La diversa forma delle molecole conferisce diverse proprietà come **flusso, sedimentazione e pressione osmotica**. La forma delle particelle colloidali ha influenza anche sull'azione farmacologica; infatti, una forma specifica può andare ad interagire nella tasca di un recettore.

Proprietà ottiche

Per distinguere una dispersione colloidale ad una soluzione vera si possono usare diversi metodi:

- Visualizzarla mediante microscopio elettronico
- Effettuare una filtrazione
- Effetto Faraday-Tyndall

Effetto Faraday-Tyndall: si punta un raggio luminoso contro un becher contenente la soluzione vera oppure la dispersione colloidale. Le soluzioni vere sono otticamente vuote (il raggio luminoso attraversa la soluzione da parte a parte) mentre in una dispersione colloidale il raggio luminoso subisce una dispersione. L'effetto Tyndall è dovuto al fatto che il diametro medio delle particelle disperse è maggiore della lunghezza d'onda della radiazione luminosa. La radiazione luminosa subisce una dispersione, quindi la lunghezza d'onda è inferiore rispetto alle dimensioni della particella.



Proprietà cinematiche

Moto Browniano

Osservando all'ultramicroscopio una soluzione colloidale, si nota che le particelle in essa disperse si muovono continuamente a "zig-zag", detto moto browniano. Questo movimento è dovuto alle continue collisioni con le molecole circostanti del mezzo disperdente: poiché la risultante di questi urti può essere non nulla ed orientata in una qualsiasi direzione, le particelle disperse si muovono ora da una parte ora dall'altra, del tutto a caso.

Il moto browniano è più rapido quanto più piccole sono le particelle, aumenta con la temperatura (in quanto aumenta l'energia cinetica del sistema) e diminuisce con la **viscosità** del mezzo. Infatti, non è detto che se la particella fosse ferma si trattasse necessariamente di una dispersione colloidale, poiché questo potrebbe anche essere dovuto ad una elevata viscosità della fase disperdente.

Diffusione

Altra proprietà importante è la diffusione: le particelle colloidali diffondono spontaneamente da una regione a maggior concentrazione a una a concentrazione inferiore. La velocità di diffusione è espressa dalla prima legge di Fick:

$$\frac{dm}{dt} = -DA \left(\frac{dc}{dx} \right)$$

La velocità delle particelle è un importante parametro per decidere quando una dispersione abbia carattere colloidale: tanto più lento è il moto browniano, tanto più la dispersione si avvicina allo stato di sospensione. Se le particelle colloidali si aggregano diventano più pesanti: non prevalgono più i moti Browniani ma sono soggetti a sedimentazione. La legge che descrive la sedimentazione di una particella in una fase disperdente è la legge di Stokes: la velocità di sedimentazione delle particelle dipende dal quadrato del diametro delle particelle, perciò, tanto più diventano grandi, tanto più sedimenteranno.

Proprietà elettriche

Proprietà elettriche all'interfaccia

Le particelle costituenti la fase dispersa quando disperse in un mezzo acquoso risultano caricate perché:

- **Sono dotate di carica propria: Es. polianioni, policationi**
- **Ionizzazione di gruppi funzionali superficiali: Es. proteine**
- **Adsorbimento di ioni presenti nel mezzo**

Doppio strato elettronico

Da qui deriva la formazione di tre potenziali: il potenziale di Nerst o di superficie, il potenziale di Stern e il potenziale zeta o elettrocinetico (che è quello che andiamo a misurare).

Il potenziale zeta (potenziale generato in seguito alla formazione di un doppio strato elettrico) può determinare l'aggregazione o la repulsione tra le nanoparticelle del colloide (se è elevato si ha repulsione). Il potenziale zeta diminuisce con l'aggiunta di un controione e questo può portare a flocculazione; con l'aggiunta invece di uno ione della stessa carica, il potenziale zeta aumenta.

Fenomeni elettrocinetici

Avendo una carica avrà inoltre una **proprietà elettroforetica** in caso di applicazione di un campo elettrico. Questa è un'altra proprietà dei colloidii liofobi e viene sfruttata per andare a calcolare il potenziale zeta.

Colloidi liofili

I colloidi liofili sono particolarmente affini alla fase disperdente (es. acacia o gelatina in acqua, insulina o albumina in acqua, polistirene in solventi organici). Gli idrocolloidi dispersi in acqua, essendo solvatati, hanno la caratteristica di creare una struttura dotata di una certa viscosità: questo tipo di dispersione viene chiamata **mucillagine**.

Esiste un idrocolloide che è di origine minerale, la bentonite, un silicato di alluminio idrato derivato dall'argilla.

Preparazione

Si aggiunge l'idrocolloide in acqua, solitamente a temperatura ambiente (gomme, PVP) o scaldando (gelatina, agar, amidi, cellulose). Più il peso molecolare è elevato, più l'idratazione è lenta (anche 12-24 ore). Si distinguono due metodi di preparazione: il primo consiste nella triturazione dell'idrocolloide con aggiunte successive di acqua, frantumando i grumi che si vengono a formare. In alternativa, la polvere viene introdotta gradualmente nell'acqua, sotto agitazione.

La fase dispersa viene "solvata": le particelle hanno la proprietà di circondarsi di uno strato di molecole di solvente che le rende facilmente disperdibili in esso (pseudosolubili).

Se viene aggiunta una quantità eccessiva di idrocolloide in acqua, i legami che l'idrocolloide fa con l'acqua diventano talmente tanti che il SOL diventa GEL e la soluzione diventa semisolida (gelifica la parte esterna); ciò è dovuto al fatto che si forma un reticolo che trattiene la fase disperdente liquida. Quindi, per fare un colloide liofilo liquido è necessario stare al di sotto della concertazione di gelificazione.

Stabilità

Le dispersioni colloidali di queste sostanze hanno una buona stabilità fisica. Tuttavia, potrebbero esserci dei problemi di stabilità legati alla carica e alla solvatazione. Se alla dispersione colloidale viene aggiunta una quantità elevata di elettroliti, l'affinità dell'idrocolloide con la fase disperdente diminuisce e l'idrocolloide si aggrega formando un precipitato (effetto **salting out**).

Potere precipitante

Anioni: Citrato > tartrato > solfato > acetato > cloruro > nitrato > bromuro > ioduro

Cationi: Mg^{++} > Ca^{++} > Sr^{++} > Ba^{++} > Na^+ > K^+ > Rb^+ > Cs^+

Allo stesso tempo, se viene aggiunto un agente che riduce la solvatazione (es. etanolo), la solubilità dell'idrocolloide diminuisce e precipita. La solvatazione previene la coesione delle particelle quando collidono a causa dei moti Browniani; l'alcool e l'acetone possono ridurre la solvatazione (solventi disidratanti o non solventi) dei colloidì idrofili per cui l'effetto salting-out si ha con basse quantità di elettroliti.

Evaporando il solvente e ridiluendo il residuo si ottiene ancora il sol primitivo (colloidì reversibili).

Coacervazione

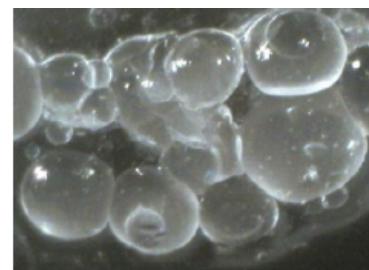
È quel fenomeno per cui l'idrocolloide si separa dalla fase disperdente. Si ottengono due fasi: una ricca di particelle colloidali (coacervato) e una ricca di solvente.

A seconda del motivo che causa la coacervazione, questa può essere divisa in:

- **Coacervazione semplice: provocata da variazioni di temperatura o di pH, dall'aggiunta di elettroliti, di un solvente disidratante o di polimeri incompatibili.**

- **Coacervazione complessa: provocata dall'aggiunta di un idrocolloide con carica opposta. I due idrocolloidi con carica opposta interagiscono fra loro e precipitano (es. gelatina e acacia).**

A volte in ambito farmaceutico vengono sfruttate queste incompatibilità per ottenere qualcosa di diverso: sistemi particellari che inglobano la fase disperdente all'interno della quale è stato solubilizzato, ad esempio, un farmaco (microcapsule).



Coacervazione semplice

Cause:

- Variazione di temperatura: questo perchè si sfrutta il fatto che per un polimero per poterlo disperdere nella fase acquosa si aumenta la temperatura, poi in seguito se si riduce drasticamente diminuisce la solvatazione del polimero nella fase acquosa;
- Variazione di pH: se per poter disperdere il polimero che ha un gruppo carico si modifica il pH della soluzione questo può portare a precipitazione;
- Effetto dei sali: aggiungendoli possono agire sia sulla carica sia sulla solvatazione, sulla carica se l'elettrolita ha la carica opposta a quella del polimero essi reagiscono e precipitano, se si aggiunge un sale che ad elevate concentrazioni ha effetto disidratante ovvero ha bisogno di idratarsi questo toglie acqua al polimero lo desolvata e precipita. succede con la gelatina:
se si ha la gelatina e si aggiunge il sulfato di sodio esso ha bisogno di talmente tanta acqua che la gelatina coacerva;
- Etanolo: poichè un solvente che è miscibile con acqua riduce la solvatazione del polimero e quindi gelatina coacerva.
- Quando si aggiunge un polimero incompatibile vuol dire che si aggiunge un altro idrocolloide, sempre disperso in acqua, alla prima dispersione dell'idrocolloide. Entrambi i due polimeri sono dispersi nello stesso solvente ma quando si aggiunge il secondo al primo, il primo precipita e il secondo rimane disperso in acqua. Si forma il coacervato dove solo il polimero iniziale forma la soluzione di coacervato.

Coacervazione complessa

Si sfrutta la diversa carica dei due idrocolloid. L'esempio più comune è l'utilizzo della gelatina che è carica positivamente al di sotto del suo punto isoelettrico e gomma arabica carica negativamente. Essi, interagendo, formano un complesso polielettrolitico che coacerva e precipita.

Nella tabella si vedono vari esempi di complessi polielettrolitici che possono essere fatti:

Table 3 Typical polymer-polymer coacervates

Polyanion	Polycation
Alginate (sodium)	Poly(L-lysine) Chitosan
Cellulose sulfate (sodium)	Poly(diallyldimethylammonium-chloride) (PDADMAC)
κ -Carrageenan	DEAE-dextran
Polyphosphate (sodium)	Chitosan
Dextran sulfate	Gelatin
Poly(acrylic acid)	Ionene Poly(ethyleneimine)
Gelatin	Acacia Arabic gum

Colloidi protettori

I colloidi idrofili possono essere utilizzati come colloidi protettori di colloidi idrofobi.

Quale colloide idrofilo può stabilizzare meglio il colloide idrofobo?

Si può fare riferimento a un indice chiamato numero d'oro, il quale corrisponde ai mg di colloide protettore necessari per proteggere 10 ml di un colloide d'oro metallico dal suo viraggio al color violetto/blu (dal rosso iniziale) per aggiunta di 1 ml di soluzione al 10% di NaCl.

Significato: oro metallico in acqua fa dispersione idrofila, dice quanti mg di protettore sono necessari per impedire che il colloide liobofilo oro viri in presenza di NaCl. Se si cambia colore vuol dire che le particelle si aggregano, l'NaCl è l'elettrolita che agisce da flocculante, ovvero le particelle si aggregano e diventa blu.

Tanto è più basso il numero d'oro tanto è più efficace il colloide.

Colloidì liofobi

Caratteristiche:

- Moti browniani causano collisioni tra le particelle, si muovono in tutte le direzioni;
- Presenza di cariche superficiali, che essendo dello stesso segno si respingono impedendo l'aggregazione e la precipitazione.
- Hanno un potenziale z elevato, soggetti a forze attrattive e repulsive.
- Non presentano uno strato di solvente attorno alle particelle (assenza solvatazione).

Preparazione dei colloidì liofobi

Si utilizzano metodi che permettono di ridurre le dimensioni di particelle grossolane in particelle di livelli dei nanometri.

1. Metodi di dispersione (agiscono impartendo grande energia al sistema)
2. Metodi di condensazione (metodi chimici)

Metodi di dispersione

Più utilizzati, come per esempio uso di molini colloidali, ovvero un molino alimentato con la dispersione grossolana. Si mette in una tramoggia che si trova al di sopra di un sistema identificato in due elementi ovvero rotore e statore. Tra di loro c'è un'intercapedine piccolissima, micrometrica. Il rotore ruota a velocità elevatissime e, l'effetto del liquido che entra all'interno dell'intercapedine è un effetto mediato da forze di attrito che riducono le dimensioni di particelle in ordine dei nanometri. Questo di solito non viene fatto in un unico passaggio, ma il liquido viene fatto ricircolare fino a che non raggiunge le dimensioni ottimali.

Per piccole quantità si possono usare anche sistemi che producono ultrasuoni, sono onde acustiche ad alta frequenza, superiori a 20.000 Hz. Si forma una dispersione colloidale liofoba, perché si formano le onde elettromagnetiche, acustiche all'interno del liquido, per cui il fenomeno che si crea si chiama cavitazione, la quale è un collasso implosivo di bolle all'interno del liquido. Si aumenta di molto l'energia cinetica delle particelle, quindi vi è un impatto tra le particelle, sfregamento e attrito, e di conseguenza riduzione delle dimensioni delle particelle. Sono entrambi metodi che surriscaldano e, di conseguenza, si vanno a utilizzare solo se il polimero non si rovina con l'aumento della temperatura o se vi sono sistemi di refrigeramento.

I metodi chimici vengono usati soprattutto a livello di laboratorio.

Metodi di condensazione

- Sovrasaturazione causata da variazioni del solvente o riduzione di temperatura in modo tale che il sistema si disperda sotto forma di microparticelle colloidali e non come un precipitato
- Ossidazione
- Riduzione
- Idrolisi

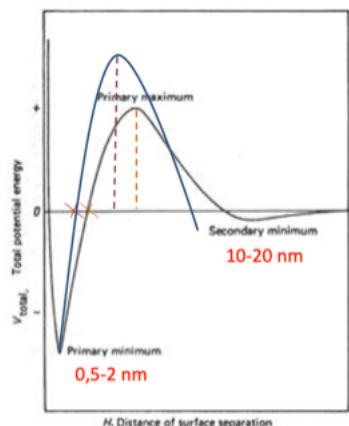
Stabilità dei colloidì liofobi

Per stabilizzare i colloidì liofobi si può creare un potenziale z elevato, perché con questo si ha la massima repulsione, e un'alta energia di potenziale.

Curva in blu: si ha potenziale z elevato, massima repulsione, teoricamente è giusto, ma se si dà energia al sistema il rischio è che se le particelle si avvicinano coagulano al minimo primario.

Coagulazione: distanza va da 0.5 a 2 nm. Più faccio il potenziale z elevato, più la curva sarà ripida dove l'intervallo di spazio che si ha tra coagulazione e massimo primario è ridottissimo; quindi, vuol dire che se il sistema aumenta anche di poco la temperatura, le particelle coagulano immediatamente.

La situazione ideale è quella della curva nera, ovvero avere un massimo primario che si trova come distanza intermedia tra i due minimi, più o meno al centro tra il minimo primario e il minimo secondario, in modo tale che il valore assoluto di z è più basso, e la curva è meno pendente. Quindi si ha più margine di movimento per la coagulazione. Si ottiene questa curva aggiungendo una piccola quantità di elettrolita che abbassa di poco lo z, mi riduce la pendenza della curva, e le particelle si muovono di più; quindi, si ha un margine di sicurezza maggiore che si oppone alla coagulazione. Si aggiunge una piccola quantità di elettrolita, non bisogna eccedere, altrimenti flocculiamo, e in una dispersione colloidale liofoba non vogliamo una flocculazione.



Coagulazione: le particelle della fase dispersa, venendo a contatto tra loro, interagiscono mutuamente per formare aggregati di massa maggiore che precipitano per azione della forza di gravità: **SEDIMENTAZIONE**. Se la massa che si forma ha una densità inferiore al mezzo disperdente si parla di **AFFIORAMENTO o CREAMING**.

La sedimentazione ed il creaming sono governati dalla legge di Stokes:

$$v = \frac{d^2(\rho - \rho_0)g}{18\eta}$$

d = diametro particella

ρ = densità fase dispersa

ρ_0 = densità fase disperdente

g = accelerazione di gravità

n = viscosità fase disperdente

Una dispersione colloidale liofoba può essere stabilizzata:

- aggiungendo al sistema una piccola quantità di elettrolita si ha repulsione e stabilizza il sistema (massimo primario).

2. aggiungendo un colloide liofilo o un tensioattivo non ionico al colloide liofobo in quantità tale da ricoprire le particelle stesse: repulsione tra superfici idrate (stabilizzazione entalpica/sterica).

3. aumentando la viscosità della fase continua

4. riducendo la differenza di densità tra le due fasi

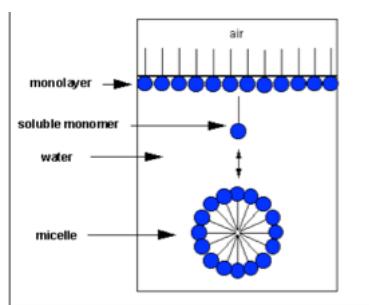
Si può lasciare il sistema al potenziale z elevato, ma per impedire movimento si può agire sfruttando la legge di Stokes agendo sulla viscosità che è inversamente proporzionale, si aumenta la viscosità della fase esterna impedendo il movimento delle particelle oppure si può agire sulla densità in quanto nella formula compare la densità della particella e della fase esterna.

Colloidi di associazione

Avvengono quando il tensioattivo raggiunge la concentrazione micellare critica e si aggrega a formare degli aggregati molecolari detti micelle. Le micelle le posso classificare nei colloidii liofili, poiché mettono la fase idrofila a contatto con l'acqua.

Processo di micellizzazione

Porta alla formazione delle micelle, le quali non sono strutture rigide, ma mobili e flessibili. Quindi quando si forma la micella si crea un equilibrio dinamico, ovvero i monomeri di tensioattivo che formano la micella non restano fissi, ma si rompono e formano continuamente. E' un equilibrio dinamico, vanno e vengono, ma a quella concentrazione in ogni caso si formano. Per questo motivo sono chiamati colloidii di associazione.



Per quale motivo si formano?

Qualsiasi cosa che si forma spontaneamente deve portare a un minimo di energia libera del sistema, perché altrimenti non si formerebbe spontaneamente.

Questo significa che il processo di micellizzazione avvenendo in modo spontaneo avviene con un $\Delta G < 0$. Il ΔG lo posso esprimere con:

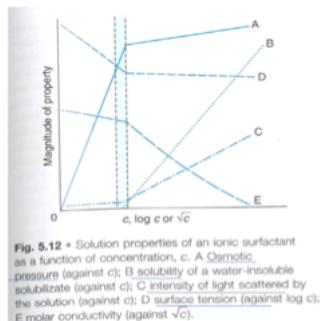
$$\Delta G_m = RT \ln [D]_{cmc}$$

$[D]$ =concentrazione del tensioattivo quando si raggiunge la concentrazione micellare critica. Quando si raggiunge quindi la concentrazione micellare critica, si ha la formazione delle micelle, e si raggiunge uno stato minimo di energia. Poiché il ΔG dipende sia dall'entalpia che entropia:

$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ mentre si formano le micelle non si ha scambio di calore con l'esterno; quindi, la variabile che è coinvolta nel processo di micellizzazione è il ΔS , perchè il tensioattivo che si trova con il monomero disperso in acqua va a prendere la sua catena lipofila e la sposta in acqua, e si forma la micella con l'equilibrio dinamico con un contributo entropico elevatissimo che contribuisce a sua volta alla stabilizzazione del sistema.

In questo grafico si può notare che quando si raggiunge la concentrazione micellare critica si può continuare ad aggiungere tensioattivo, ma la tensione superficiale del tensioattivo non aumenta più, il valore rimane costante.

B indica la solubilità in acqua di una sostanza insolubile, fino a che non si raggiunge la concentrazione micellare critica la solubilità di un farmaco solubile non cambia, e nel momento in cui si forma la micella il principio attivo viene inglobato nella micella e la solubilità aumenta.



L'effetto sulla micellizzazione dipende dal tipo di tensioattivo che si utilizza, dalle sue caratteristiche. Il tensioattivo può avere prevalenza della porzione idrofila o lipofila.

All'aumentare della porzione idrofila diminuisce l'abbassamento della tensione superficiale, ha un effetto inferiore sulla tensione superficiale. Selezionare un tensioattivo che può essere più o meno idrofilo può avere un effetto sulla tensione superficiale.

Per la porzione idrofobica si è visto che aumentandone la lunghezza della catena si ha un aumento dell'attività tensioattiva, definito quantitativamente dalla legge di Traube, che descrive:

"in soluzioni acquose diluite di tensioattivi appartenenti ad una qualsiasi serie omologa, la concentrazione molare richiesta per un identico abbassamento della tensione superficiale dell'acqua diminuisce di tre volte per ciascun gruppo CH₂ aggiunto nella catena idrocarburica del soluto."

La scelta del tipo di tensioattivo è importante per andare a determinare l'abbassamento dell'attività tensioattiva.

La regola di Traube si applica anche alla tensione interfacciale di interfacce O/A.

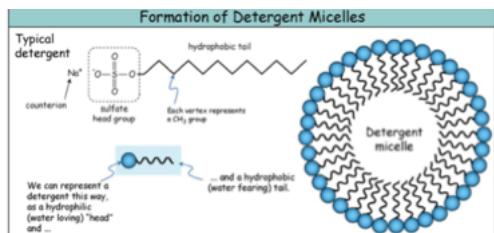
Applicazioni dei colloidii di associazione

Le micelle le possiamo usare principalmente:

- Per solubilizzare farmaci insolubili. Questo avviene perché la natura dell'interno della micella è simile a quella di un idrocarburo liquido alifatico.

Sostanze non polari, insolubili in acqua, si scioglieranno in soluzioni di tensioattivo (in concentrazione al di sopra della sua CMC) per solubilizzazione all'interno delle micelle.

- Si possono anche usare come sistemi di trasporto di farmaci per il rilascio sito specifico. In quest'ultimo caso agiscono da drag delivery system.
- Vengono usati anche in campo non farmaceutico per inglobare biocidi, pesticidi.
- In detergenza, cosmesi.



Struttura micellare

Le micelle possono avere forma diverse a seconda del tipo di tensioattivo, ovvero se è ionico (cationico o anionico), non ionico o anfotero, o in funzione della concentrazione:

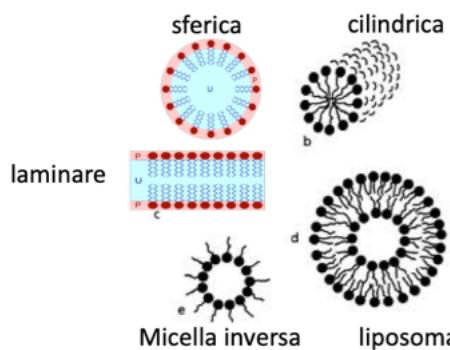
-forma sferica

-forma cilindrica (micella cilindrica)

-forma laminare: ricorda la membrana cellulare (micella laminare)

-forma inversa: si ha quando invertiamo la fase disperdente (micella inversa)

Vi è anche una struttura particolare, il liposoma, il quale si ottiene usando tensioattivi al di sopra della CMC, ma non è che si forma spontaneamente, si usano approcci tecnologici per ottenerli. Sono sempre strutture nanometriche, e sono dei drug delivery system, usati come target site specifico.



Sistemi dispersi-dispersioni colloidali

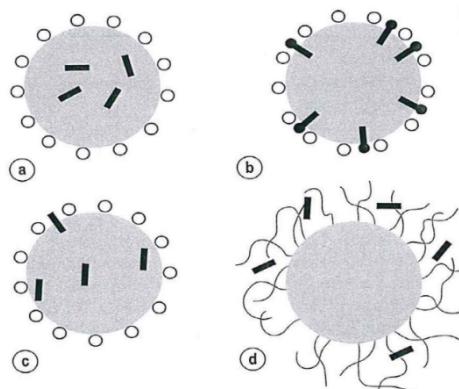
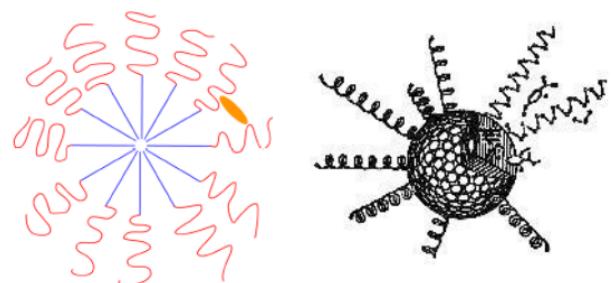
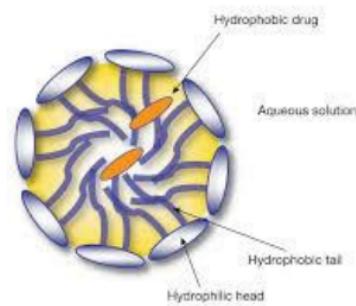
Le micelle possono avere forme diverse a seconda della concentrazione e del tipo di tensioattivo che si utilizza. Il numero di molecole che vengono utilizzate per formare queste strutture viene detto **numero di aggregazione**.

Le micelle ioniche tendenzialmente a basse concentrazioni assumono una forma sferica: un tensioattivo ionico a bassa concentrazione tende a formare una struttura sferica come nell'immagine. Al centro si può notare il core idrofobico con le teste ioniche rivolte verso l'esterno e i controioni che vengono attirati esternamente. Il principio attivo poco solubile si andrà a collocare nel core idrofobico della micella.

Se aumenta la concentrazione del tensioattivo, le micelle dalla forma sferica passano alla forma cilindrica oppure alla forma laminare, ma solo quando aumenta eccessivamente la concentrazione del tensioattivo.

Le micelle non ioniche, invece, assumono una forma completamente diversa, nel senso che avendo una testa polare molto più ingombrante dal punto di vista sterico si viene a creare una struttura diversa. Al centro c'è sempre presente il core idrofobico e le catene ondulate rappresentano la porzione polimerica idrofila, quindi le catene poliossietileniche più o meno ramificate e più o meno lunghe. Formano uno strato che

è chiamato **strato o guscio a palizzata**. In questo caso il principio attivo poco solubile non andrà a porsi nel core idrofobico perché queste catene rappresentano un ingombro sterico e quindi il principio attivo andrà a mettersi all'interno dello strato a palizzata della micella e non nel core.



Nello schema sono schematizzati i siti di solubilizzazione. I casi A, B e C rappresentano lo schema di una micella ionica e si vede come può andare a posizionarsi il principio attivo in base alle sue caratteristiche.

Nel caso A il principio attivo è completamente idrofobico e sta benissimo nel core.

Nel caso B il principio attivo è anfifilo ed insolubile in acqua, ma avendo una porzione polare può andare a posizionare all'interfaccia come fa il tensioattivo e quindi si orienta con la sua porzione idrofila verso le teste ioniche del tensioattivo e con la parte lipofila verso il core.

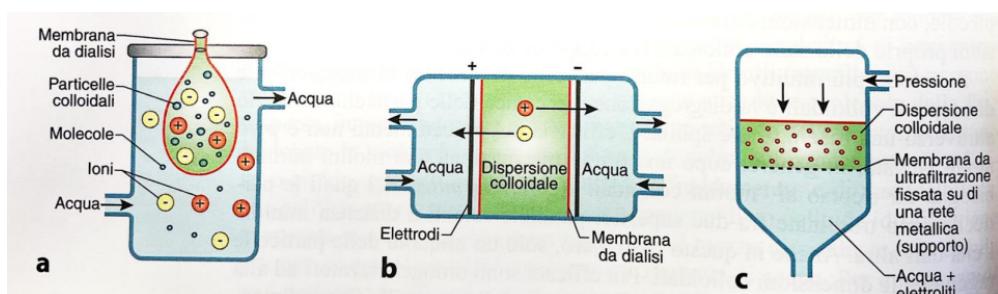
Se ha una caratteristica intermedia di polarità può disporsi sia al centro del core, sia nell'interfaccia.

Nella micella non ionica (caso D), che si riconosce proprio per lo strato a palizzata, il principio attivo si trova all'esterno nello strato a palizzata e quindi in questo caso il principio attivo non può essere completamente idrofobico, ma deve avere qualche gruppo polare per poter interagire con le cose idrofile formando qualche legame idrogeno. Se ho un principio attivo lipofilo sceglierò una micella ionica, se si ha un principio attivo con qualche gruppo polare si può anche scegliere una micella non ionica.

Ci sono vari fattori che possono influenzare la concentrazione micellare critica e la grandezza micellare:

- **Struttura del gruppo idrofobo.** ovvero lunghezza della catena idrofobica. Secondo la regola di Traube per ogni CH_2 in più aumenta l'attività tensioattiva e quindi diminuisce la concentrazione micellare critica. Quindi se vado ad aumentare la catena idrocarburica del tensioattivo, diminuisce la concentrazione micellare critica, ma aumenta la grandezza delle micelle. Questi due parametri sono sempre inversamente proporzionali.
- **Natura del gruppo idrofilo.** Si sceglie il tensioattivo che può essere ionico o non ionico, sulla base di quello detto prima, ma anche sulla base del fatto che i tensioattivi non ionici formano micelle a concentrazioni più basse e quindi il numero di aggregazione è più alto e la cmc è più bassa rispetto a quelli ionici. A parità del tipo di gruppo idrofobico, se aumento la lunghezza della catena poliossietilenica, cosa succede? Diminuisce l'attività tensioattiva e quindi la cmc aumenta. Si deve tenere in considerazione anche la catena polimerica idrofila.
- **Natura del controione.** Il controione modifica tantissimo sia la cmc sia la grandezza delle micelle e questo è logico perché più si usa un controione grande, ad esempio il citrato, più ovviamente le dimensioni delle particelle aumentano e la cmc diminuisce.
- **Aggiunta di elettroliti.** Gli elettroliti possono andare a modificare il processo di micellizzazione e quindi l'aggiunta di elettroliti può andare a modificare la concentrazione micellare critica e normalmente questa diminuisce.
- **Effetto della temperatura.** Il sistema può essere influenzato dalla temperatura, una volta che si è formata la micella? Le micelle ioniche non sono influenzate dalla temperatura, mentre quelle non ioniche sì. Se ho una micella formata da un tensioattivo con queste catene poliossietileniche e si aumenta tanto la temperatura, queste catene tendono a disidratarsi, ovvero a ridurre il numero di legami H con l'acqua e diventano meno affini. La soluzione non è più limpida e si intorbidisce. Esiste un valore di temperatura alla quale si nota questa variazione che è detta *punto di intorbidimento*, che è reversibile e quindi se raffreddo il processo torna indietro. Oltre questa temperatura, la soluzione diventa completamente torbida e il tensioattivo non è più così affine alla fase acquosa.

I sistemi colloidali a volte è necessario purificarli, ovvero eliminare le sostanze molecolarmente disperse e quindi le sostanze subcollidali che possono essere, ad esempio, zuccheri e sali molecolarmente dispersi.



Esistono vari metodi:

- **Dialisi.** Si prende la dispersione colloidale e la si inserisce in un sacchetto dializzatore, ovvero una membrana semipermeabile con pori molto piccoli che non fanno passare le particelle nanometriche. Tale sacchetto si immerge in un becher in cui si cambia l'acqua esterna in continuo e quindi c'è sempre un gradiente di concentrazione, ovvero una differenza in termini di concentrazione tra il dializzatore e il fluido esterno. Quindi solo il materiale molecolarmente disperso riuscirà a passare attraverso la membrana e in questo modo si riesce ad eliminare il materiale subcollidale, oppure se l'interesse è di andare ad analizzare qualcosa che è lì, ho separato il materiale colloidale da quello non colloidale. È un processo, però, molto lento perché avviene secondo gradiente di concentrazione e quindi devo andare a cambiare continuamente l'acqua esterna per far passare il materiale subcolloidale. Per questo motivo si ricorre all'elettrodialisi.
- **Elettrodialisi.** Si applica un campo elettrico che facilita il flusso degli anioni e dei cationi dai due lati della membrana dializzatrice e quindi viene accelerata sostanzialmente la diffusione delle molecole

subcolloidali che ovviamente devono essere cariche (se si ha il glucosio non carico non cambia niente, l'elettrodialisi avverrà comunque secondo gradiente di concentrazione).

- **Ultrafiltrazione.** Metodo molto efficiente che consiste nel far passare la dispersione attraverso una membrana che ha una porosità che va da 1 a 100 nm e questa tendenzialmente trattiene il materiale colloidale e lascia passare quello subcolloidale. Lavora ad alte pressioni e quindi è necessaria una pressione di almeno 5 bar per spingere il liquido attraverso questo filtro. Si usa a livello industriale per purificare le acque.

Applicazioni farmaceutiche di queste dispersioni colloidali:

- Solubilizzazione di farmaci poco solubili. I colloidii di associazione vengono usati come strategia per aumentare la solubilità di farmaci poco solubili.
- Le **dispersioni colloidali di ioduro di argento o di argento proteinato** sono dispersioni colloidali liofobe che sono impiegate come antibatterici e vengono utilizzate per uso topico.
- Le **dispersioni colloidali liofobe** possono essere usate per mascherare il sapore sgradevole di p.a. con un cattivo sapore. Se i p.a. sono poco palatabili, una soluzione potrebbe essere quella di creare una dispersione colloidale liofoba.
- Le **dispersioni colloidali liofile** sono usate come addensanti, stabilizzanti, viscosizzanti per la preparazione dei gel, delle emulsioni e sospensioni e delle creme. Alcuni colloidii liofili, in particolare una dispersione colloidale di PVP in acqua serve per preparare il plasma sanguigno artificiale.
- Un'altra applicazione dei **colloidii liofobi** è nella diagnostica. Si possono preparare delle dispersioni colloidali di particelle nanometriche che si vanno ad utilizzare, ad esempio, come mezzi di contrasto per far radiografie e risonanze: tutto quello che viene assunto come mezzo di contrasto è una dispersione colloidale liofoba.
- Un'altra applicazione delle **dispersioni colloidali liofobe** sono dispersioni di polimeri insolubili in acqua che si vanno ad utilizzare per rivestire le compresse per ottenere le compresse gastroresistenti o a rilascio prolungato: viene applicato sopra alla compressa un film che si forma andando a spruzzare sopra alla compressa una dispersione colloidale liofoba.
- Posso andare a preparare dei sistemi a rilascio controllato (liposomi, nanoparticelle e nanosfere) e questi sono **collidi di associazione o colloidii liofili** e abbiamo visto, per esempio, che nella coacervazione si possono formare delle microparticelle che si possono usare come sistema a rilascio controllato.

Sospensioni

Le sospensioni sono un altro sistema disperso in cui la fase interna è solida e la fase esterna è liquida. La fase esterna non necessariamente deve essere acquosa, dipenderà dalla via di somministrazione. Se non è acquosa non verrà somministrata per via orale, ma ad esempio per via intramuscolo sì.

Si possono avere una sospensione per uso orale, intramuscolo, sottocutanea, per via cutanea/topica e anche cerotti transdermici e aerosol.

Le particelle non sono più dell'ordine dei nm, ma dei micrometri (si arriva fino a 100 micron). Quanto solido si può disperdere nella fase disperdente? Il range è molto ampio: in generale la concentrazione si aggira tra un 5 e un 20 %, ma anche qui cambia molto a seconda della via di somministrazione. Nelle sospensioni iniettabili, proprio perché sono monodose, la percentuale sospesa è molto piccola, inferiore al 5 %, mentre per uso orale si ha un range molto più ampio di possibilità, addirittura solidi sospesi fino al 50/60%. Ad esempio, nella sospensione di solfato di bario usata per le radiografie, il sodio solfato raggiunge il 50% della preparazione. Quindi nelle sospensioni per via orale si può avere tanto solido sospeso.

Quali sono i vantaggi delle sospensioni? Innanzitutto, quelli delle preparazioni liquide.

Le sospensioni, avendo il principio attivo sospeso, possono essere preparate anche estemporaneamente al momento dell'uso dal paziente se si verificano dei fenomeni idrolitici e di instabilità. Un vantaggio molto

importante è il taste masking poiché il principio attivo non si solubilizza, non si sente il sapone sgradevole e quindi può essere un approccio tecnologico per poter mascherare il cattivo sapore.

Un altro vantaggio di queste preparazioni è che si può andare a modificare la velocità di dissoluzione del farmaco: per essere biodisponibile, il farmaco deve solubilizzarsi (legge di Noyes-Whitney) e una volta solubilizzato, dovrà diffondere nel fluido in cui si trova (legge di Fick) e successivamente dovrà essere assorbito in base al coefficiente di ripartizione. Questo fa sì che il principio attivo non sia immediatamente biodisponibile, rispetto ad una soluzione, il principio attivo verrà assorbito più lentamente. Per via intramuscolo una sospensione viene proprio utilizzata in questo modo: rispetto ad una soluzione in cui il principio attivo è già pronto per essere assorbito dai capillari, la sospensione prevede che il principio attivo debba solubilizzarsi all'interno del muscolo nel fluido e una volta solubilizzato dovrà diffondere ed essere assorbito. Si chiamano sistemi depot, o sistemi deposito, in quanto il rilascio è molto lento. Il rilascio del principio attivo è piuttosto lento, anche nell'arco di 8 ore.

Preparazione

Si considera come fase esterna l'acqua e si suppone che il principio attivo sia idrofobico. Come si disperde il principio attivo idrofobico in acqua?

Se si mette in acqua senza aggiungere niente, flotta, cioè sta sulla superficie e quindi si deve aggiungere dei bagnati, quei tensioattivi che abbassano la tensione interfacciale tra il solido e il liquido in maniera tale da bagnare il solido e disperderlo omogeneamente nel liquido. I bagnati sono fondamentali e sono tensioattivi con un HLB preferibilmente tra 7 e 9. Le concentrazioni di bagnati sono molto basse, vanno da 0.01 a 0.5% in peso sul totale della formulazione. Questa è una concentrazione inferiore alla concentrazione micellare critica perché il tensioattivo non deve formare micelle, ma deve andare all'interfaccia per abbassare la tensione interfacciale.

Perché concentrazioni così basse?

1. I tensioattivi sono molecole che agiscono da promotori dell'assorbimento, cioè possono modificare l'assorbimento di un principio attivo e quindi se si usassero ad elevate concentrazioni si altererebbe la permeabilità della membrana e se non è voluto si potrebbe andare a modificare l'assorbimento.
2. Hanno dei saperi sgradevoli, soprattutto quelli ionici, perché sono dei saponi e a concentrazioni elevate rendono la preparazione sgradevole.
3. Inoltre, essendo dei saponi, quando si agitano prima dell'uso, si forma la schiuma e non va bene in una preparazione farmaceutica. Si usano, quindi, a basse concentrazioni per abbassare la tensione superficiale, ma non si esagera.

Si preferiscono quelli non ionici perché sono meno aggressivi nei confronti delle mucose e tessuti.

Altre sostanze che possono agire da bagnanti sono gli **idrocolloidati** perché vengono adsorbiti sullo strato di Stern, quindi all'interfaccia tra le due fasi, e avendo tutte queste catene idrofile che vengono solvatate, agiscono da bagnati.

Una volta bagnata la particella, la si disperde, ma questa prima o poi questa sedimenterà poiché è una particella grande e quindi è soggetta alla forza di gravità. E questo lo dice l'equazione di Stokes.

$$v = \frac{d^2(\rho - \rho_0)g}{18\eta}$$

È come tutte le equazioni, un'equazione riferita a un sistema lineare, cioè particelle sferiche, poco concentrate che sedimentano in un sistema dove c'è un flusso laminare. La legge dice quali sono le variabili da tenere in considerazione per evitare la sedimentazione perché si vuole che il farmaco sia uniformemente disperso. Si può agire sulle dimensioni della particella, sulla densità della fase esterna e sulla viscosità della fase esterna.

Per ridurre le dimensioni, prima di sospendere il principio attivo lo si va a macinare, ma sempre rimanendo nell'ordine dei micron altrimenti ci si avvicina ad una dispersione colloidale e quindi prevalgono i moti browniani.

Le dimensioni influenzano anche la velocità di dissoluzione, ovvero la legge di Noyes-Whitney. Si può fare una sospensione per controllare la velocità di rilascio: più è grande la particella, più è piccola l'area superficiale e più sarà piccola la velocità di dissoluzione. Le dimensioni si possono regolare anche in funzione della dissoluzione, ovvero di come si vuole che il principio attivo si renda biodisponibile.

Sulla densità della fase esterna, cosa si può fare? Qualsiasi farmaco organico ha una densità maggiore di quella dell'acqua e quindi sedimenta. Pertanto, si cercherà di aumentare la densità della fase esterna aggiungendo una sostanza che sia più densa dell'acqua e sia miscibile con l'acqua, come ad esempio lo sciroppo semplice (densità 1.32) o si aggiunge il sorbito liquido o la glicerina. Non si può aggiungere l'etanolo poiché ha una densità più bassa di quella dell'acqua, lo si può aggiungere solo nel caso in cui il farmaco ha una densità più bassa di quella dell'acqua e devo portare la densità della fase disperdente uguale a quella della particella.

Per la viscosità della fase esterna si può aumentare aggiungendo un idrocolloide. Un idrocolloide in acqua aumenta tantissimo la viscosità della fase esterna e rallenta la sedimentazione. Non si può eliminare la sedimentazione poiché contro la forza di gravità non possiamo fare nulla, ma si può rallentare.

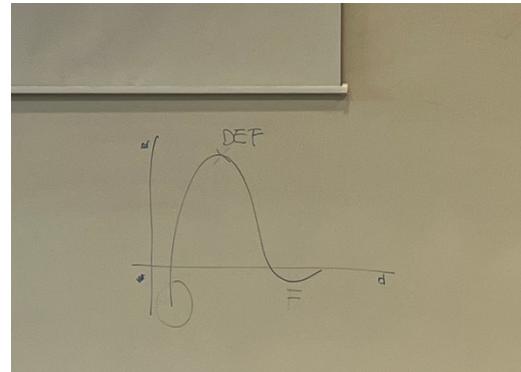
I requisiti tecnologici ottimali sono:

- Velocità di sedimentazione lenta e costante nel tempo;
- Il sedimento che per forza si forma deve essere facilmente ridispersibile mediante una facile agitazione;
- Facile deflusso dal contenitore. Si deve prelevare la dose facilmente dal contenitore. Per evitare che sedimenti posso aumentare la viscosità, ma non si può aumentare troppo altrimenti non si riesce a prelevare la dose. Si dice che la sospensione deve avere una buona siringabilità se deve essere iniettata, se deve essere usata per applicazione cutanea si deve poter spalmare sulla pelle e quindi non deve essere quasi un solido.

Il principio attivo prima o poi sedimenta e la sospensione sulla base di come sedimenta la posso dividere in due tipi: una sospensione deflocculata o una sospensione flocculata. Cambia tra i due casi come il principio attivo sedimenta nel tempo.

La sospensione deflocculata corrisponde ad una situazione in cui le particelle disperse si respingono: si ha la massima repulsione tra le particelle e il potenziale Z è elevato e quindi la sospensione deflocculata la mettiamo al massimo primario. La sospensione flocculata, invece, corrisponde alla formazione di flocculi che si possono risospendere facilmente con l'agitazione perché non hanno forze attrattive elevate. La si mette quindi nel minimo secondario. Prima differenza rispetto alle dispersioni colloidali liofobe: con una sospensione non si ha mai coagulazione perché il minimo primario non c'è poiché, avendo delle particelle molto grandi, non potranno mai avvicinarsi a quella distanza di $2/3$ nm tipica delle dispersioni colloidali liofobe per cui si aveva aggregazione.

La sospensione in questa curva dell'energia la si trova tutta nella parte destra: o si è in una situazione di massima repulsione (sistema deflocculato) o caso estremo, in una situazione in cui tutta la sospensione è flocculata. Si possono avere anche vie intermedie, la sospensione può essere più o meno flocculata, ma non c'è coagulazione al minimo primario.



Sospensioni flocculate e deflocculate

In un sistema dove la flocculazione è totale, cioè la repulsione tra le particelle è minima e l'attrazione a distanze elevate (20-30nm) è massima, i flocculi aggregandosi precipiteranno velocemente perché più pesanti. Si formerà un sedimento fioccoso lasciando limpido il liquido surnatante. Il sedimento è facilmente risospendibile tramite semplice agitazione.

In una sospensione completamente deflocculata con un elevata repulsione tra le particelle, invece, il processo di sedimentazione prevede prima la precipitazione delle particelle più pesanti, secondo la legge di Stokes, e quando sedimenteranno quelle di dimensioni inferiori, queste andranno a posizionarsi all'interno dei pori tra quelle di dimensioni maggiori formando una stratificazione che prende il nome di "cake" difficilmente risospendibile (completamente diverso dalla coagulazione).

Quando si prepara una sospensione, quindi, piuttosto di avere un elevato potenziale zeta, che porterebbe il sistema a sedimentare in un "cake", è preferibile di portare il sistema verso la flocculazione proprio perché il sedimento che si verrà a formare nel tempo è reversibilmente, ridispersibile nel mezzo disperdente per agitazione. Una sospensione deflocculata, tuttavia, è stabilizzabile aumentando la viscosità della fase esterna rallentando la velocità di sedimentazione. Anche se si forma il sedimento è comunque una situazione che può essere presa in considerazione, a patto che si vada ad agire sulla fase esterna cercando di rallentare la formazione del cake, altrimenti si cerca di portare il sistema verso un sistema flocculato.

La flocculazione del sistema è valutabile tramite la torbidità del liquido surnatante, dal punto di vista quantitativo, si possono calcolare il grado di sedimentazione e il grado di flocculazione.

Si definisce grado di sedimentazione, F , il rapporto fra il volume del sedimento che si è formato (V_u) e il volume totale della sospensione di partenza (V_0):

$$F = V_u / V_0$$

Questo valore va da 0 a 1: Più si avvicina a 1, più è elevato il volume occupato dal sedimento e più la sospensione è flocculata.

Il grado di flocculazione è indicato con il parametro β , mette in relazione il grado di sedimentazione di un sistema flocculato con quello di un sistema deflocculato (F_∞). In una sospensione completamente deflocculata lo spessore del sedimento è minimo e il grado di sedimentazione sarà:

$$F_\infty = \frac{V_\infty}{V_0}$$

Il grado di flocculazione è definito come il rapporto:

$$\beta = \frac{F}{F_\infty}$$

Sostituendo F ed F_∞ :

$$\beta = \frac{V_u / V_0}{V_\infty / V_0} = V_u / V_\infty$$

Si può pertanto scrivere: $\beta = \text{volume finale del sedimento di una sospensione flocculata} / \text{volume finale del sedimento di una sospensione deflocculata}$.

Agenti flocculanti

Sono delle sostanze che, se aggiunte alla sospensione, portano il sistema ad aggregare tramite flocculazione.

1- Elettroliti

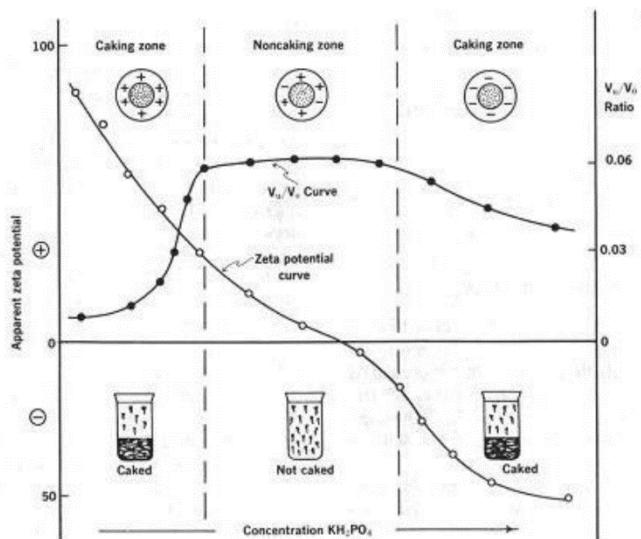
Sono gli agenti flocculanti più utilizzati. avendo carica contraria a quella delle particelle, ne diminuiscono la carica elettrica di superficie e quindi le forze repulsive e abbassano il potenziale zeta e facilitano l'aggregazione al minimo secondario.

L'aggiunta del flocculante non deve essere in eccesso, poiché oltre un dato limite tornerebbero a formarsi forze repulsive derivate dalle cariche dello stesso flocculante in eccesso.

Esempio come varia l'energia potenziale in una sospensione di nitrato basico di bismuto in seguito all'aggiunta di deflocculante $\text{H}_2\text{PO}_4^- - \text{K}^+$ (fosfato biacido di potassio)

All'inizio, quando non è presente elettrolita in soluzione abbiamo un elevato potenziale zeta e la repulsione è massima. Il sistema è considerato in "caking zone" fino a che il potenziale zeta resta sufficientemente elevato. Man mano che si aggiunge elettrolita diminuisce il potenziale zeta e aumenta il grado di sedimentazione F, il sistema a questo punto esce dalla "caking zone", l'aggregazione in flocculi è facilitata. Se l'elettrolita è aggiunto in eccesso avremo un accumulo di cariche di segno opposto e potenziale zeta elevato, il sistema in questo caso è predisposto a formare il cake.

È opportuno dosare bene la concentrazione di controione nel momento in cui voglio ottenere la flocculazione.



2- Tensioattivi

I tensioattivi ionici si comportano come gli elettroliti: vengono rapidamente adsorbiti sulla superficie solida neutralizzandone in un primo tempo la carica e abbassando il potenziale zeta.

Si utilizzano:

- **Tensioattivi anionici** (diottilsolfosuccinato sodico e laurilsolfato sodico) per flocculare particelle con carica positiva;
- **Tensioattivi cationici** (cloruro di cetilpiridinio) per flocculare particelle con carica negativa.

I tensioattivi non ionici possono favorire la flocculazione promuovendo la formazione di ponti tra le particelle, dovuti all'adsorbimento di molecole o di micelle di tensioattivo fortemente solvatate. I tensioattivi vengono utilizzati raramente come flocculante, nella maggior parte dei casi vengono utilizzati come agenti bagnanti.

3- Idrocolloidi

Se **carichi** agiscono come gli elettroliti da controioni. Se **non** sono **carichi** a basse concentrazioni agiscono da flocculanti tramite l'**effetto polymer bridging**, ad alte concentrazioni agiscono da colloidii protettori.

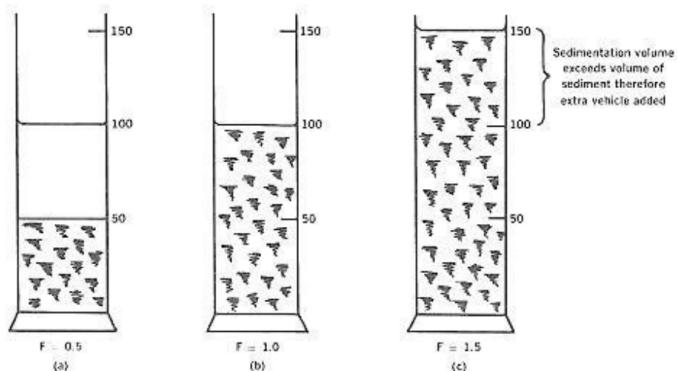
Bisogna tenere presente che gli idrocolloidi sono anche utilizzabili nella fase disperdente per aumentarne la viscosità.

Gli idrocolloidi, quindi possono essere utilizzati sia come agenti bagnanti, sia come flocculante, sia come colloide protettore sia come agente viscosizzante. Questi agenti viscosizzanti sono generalmente colloidii idrofoli caricati negativamente che danno origine al così detto veicolo strutturato. Es. piccole quantità di agenti ispessenti come gomme, alginati, carbossimetilcellulosa sodica (Na CMC), bentonite, PVA (polivinilalcol), PVP (polivinilpirrolidone), Carbopol (polimero carbossi vinilico), eccetera, sia da soli che in combinazione.

Nella formulazione di una sospensione, bisogna tenere in considerazione l'incompatibilità tra polimeri anionici usati per fare il veicolo strutturato (bentonite, Na CMC) con gli agenti flocculanti cationici.

- Se le particelle da flocculare sono caricate positivamente, servirà un agente flocculante con carica negativa che è compatibile con i polimeri sospendenti, che generalmente hanno carica negativa.
- Se le particelle sono caricate negativamente, l'agente sospedente può coagulare in seguito all'aggiunta del flocculante con carica positiva (coacervazione) con conseguente sedimentazione e difficolta risospendibilità. Conviene caricare positivamente le particelle da sospendere con un'ammina tensioattiva o un colloide protettore come la gelatina che ha carica positiva al di sotto del suo PI e poi trattare la sospensione con anioni fosfato per indurre la flocculazione ed infine aggiungere l'agente sospedente (se non già presente).

Una sospensione può avere diversi stadi di flocculazione. Una sospensione potrebbe addirittura avere un $F > 1$, in cui il sedimento fiocoso andrà ad occupare un volume maggiore di quello di partenza.

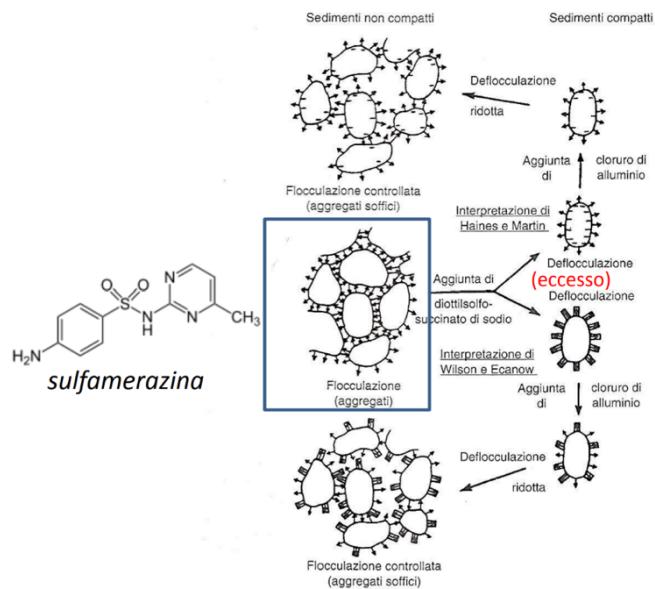


Obiettivamente le sospensioni flocculate completamente non hanno un bell' aspetto, con conseguente scarso indice di accettabilità del paziente che potrebbe pensare che la preparazione è andata a male. Per questo motivo solitamente, soprattutto per le preparazioni che non prevedono la via orale di somministrazione, si cerca di evitare un elevato grado di flocculazione. Si cerca di ottenere un accettabile grado di flocculazione in cui il sistema, tramite agitazione, è ripristinabile allo stato iniziale. Un'eccezione è la flocculazione di particelle di lattice applicate sull'occhio per impedire il passaggio attraverso i dotti di drenaggio dell'occhio.

Approccio della flocculazione controllata

L'approccio della flocculazione controllata da i risultati migliori in termini di stabilità che di proprietà tecnologiche della formulazione. Consiste nel trovare sperimentalmente la quantità di flocculante con cui si ottiene il massimo grado di sedimentazione (Farmaco) e di controllarne l'aggregazione.

Es.: una sospensione di sulfamerazina (carica positivamente) è stata fatta flocculare aggiungendo diottolsolfosuccinato sodico (carico negativamente) come agente flocculante. Viene raggiunto il massimo grado di sedimentazione, per controllare il grado di sedimentazione si continua ad aggiungere l'agente flocculante fino ad avere un eccesso di carica negativa, il sistema viene deflocculato. A questo punto, viene aggiunto cloruro di alluminio (carico positivamente) al sistema deflocculato. Secondo un'ipotesi gli ioni alluminio vengono adsorbiti direttamente sulla superficie della particella annullando le cariche negative, secondo una seconda ipotesi gli ioni alluminio non verrebbero riassorbiti ma interagirebbero con il diottolsolfosuccinato sodico annullandone la carica e abbassando il potenziale zeta. Il risultato è un flocculo più soffice di quello che avremmo ottenuto con una normale flocculazione.



Il principio della flocculazione controllata è sfruttato in tantissime preparazioni, non solo a scopo farmaceutico: l'acqua delle piscine ad esempio, viene purificata dalle particelle colloidali attraverso l'aggiunta di un agente flocculante che poi vengono separati dai filtri.

Si dovrebbe essere in grado di individuare sui foglietti illustrativi di sospensioni ad uso farmaceutico eventuali:

- Bagnanti – tensioattivi o colloidii idrofili
- Flocculanti – elettroliti ed idrocolloidi
- Agenti sospendenti – che forma il veicolo strutturato
- Conservanti – stessi delle soluzioni
- Edulcoranti – per preparazioni ad uso orale
- Umettanti o addensanti – glicerolo, glicole propilenico o alcol
- Aromatizzanti
- Coloranti

Esempi:

- Sospensione flocculata di sulfamerazina
- Sulfamerizina g 2 – principio attivo sospeso in acqua perché insolubile
- Na solfosuccinato g 0,15 – flocculante in eccesso per ottenere la deflocculazione
- Alluminio cloruroesaidrato g 0,1 – per riottenere la flocculazione
- Na carbossimetilcellulosa g 0,2 – veicolo strutturale
- Acqua deputata qba g 100
- Sospensione orale di progesterone
- Progesterone g 4 – principio attivo insolubile in acqua
- Glicerina ml 5 – umettanate
- Mucillagine di metilcellululosa 1% ml 50 – veicolo strutturato

- Sciroppo aromatizzato qba ml 100

In questo caso non è presente l'agente flocculante né l'agente bagnante, questa sospensione è stabilizzata agendo solo sulla viscosità della fase esterna tramite la mucillagine.

Le sospensioni per uso orale si utilizzano principalmente per il taste masking. I farmaci spesso sono formulati come sospensione per iniezioni intramuscolari, intra-articolari, o sottocutanee, al fine di prolungare il rilascio del farmaco (sistemi depot). È possibile preparare una sospensione di un farmaco idrofilo in olio per la via di somministrazione iniettiva al fine ridurne la biodisponibilità e rallentandone il rilascio, perché dovrà prima ripartirsi, secondo il proprio coefficiente di ripartizione tra l'olio e l'acqua.

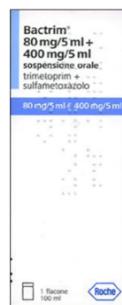
Esempi di sospensioni orali

- Nistatina - Sospensione Orale (pronta per l'uso) indicata nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni candidosiche della cavità orale, dell'esogafo e del tratto intestinale.



- Sospensione di ibuprofene in acqua elducorata per uso pediatrico

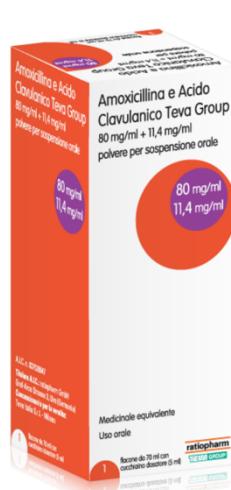
- Maalox - Sospensione orale alluminio ossido idrato e magnesio idrossido



- Bactrim – Sospensione di sulfametossazolo

Sospensioni estemporanee

La preparazione estemporanea di sospensioni di farmaci è largamente praticata nelle farmacie ospedaliere, specie per l'uso pediatrico. La sospensione deve ricostituirsi in maniera rapida, solitamente vengono utilizzati degli idrocolloidi facilmente idratabili (si evitano le gomme che si idratano molto lentamente) come Na CMC, silicato di Al e Mg (Veegum), alginato di sodio, sodiocarbosimilamido e amido pregelatinizzato.



Per altre vie di somministrazione



Controlli tecnologici delle sospensioni

Non ci sono controlli obbligatori in Farmacopea ma sono suggeriti al fine di rendere riproducibile la preparazione

- Distribuzione dimensionale delle particelle: Si esegue, con adatto metodo (microscopio ottico o Coulter Counter).
- Grado di sedimentazione (F) e risospetibilità;
- Viscosità (tramite viscosimetro);
- Densità (densimetri, se varia la densità nella preparazione c'è il rischio che abbia inglobato aria)
- Test di stabilità accelerati (portare la preparazione ad alte temperature per valutarne la degradazione);
- Titolo dei componenti attivi

SISTEMI DISPERSI – EMULSIONI

È l'ultimo tipo di sistema disperso liquido grossolano. Un' emulsione è un sistema termodinamicamente instabile formato da almeno due fasi liquide immiscibili, una delle quali è dispersa nell'altra sotto forma di goccioline (o globuli) con diametro compreso tra 0,1 e 100 µm.

- sistemi dispersi liquido/liquido in cui la fase dispersa è immiscibile con la fase disperdente.
- Essendo un sistema termodinamicamente instabile è necessario aggiungere degli **agenti emulsionanti**.

Nelle emulsioni si distinguono:

- fase interna o discontinua (liquido disperso)
- fase esterna o continua (liquido disperdente).

Al microscopio le emulsioni possono assumere aspetti differenti, sia la fase dispersa che quella continua possono avere consistenza variabile, da quella di un liquido a quella di un semisolido.

Ciò dipende dalla concentrazione della fase dispersa, in cui si hanno tante goccioline sferiche e con stessa dimensione.

Man mano che la fase disperdente diventa più viscosa, partendo da una situazione iniziale di sistema molto liquido e si arriva ad un sistema semisolido, fino ad arrivare all'ottenimento di una **crema**.

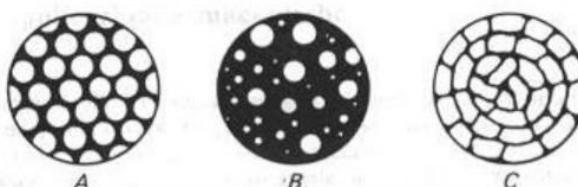
- Le creme per applicazioni cutanee sono emulsioni, in cui cambia la viscosità della fase esterna, diventa talmente viscoso da trasformare il liquido in semisolido.

→ effettivamente al microscopio si osserva:

- se si ha un sistema liquido, poco viscoso, goccioline sferiche con stessa dimensione;
- se si ha un sistema semisolido, più viscoso, non si osservano i globuli ma si osservano dei "mattoncini" molto più compatti tra loro.

È possibile fare una valutazione del rapporto in peso tra le due fasi percentuali.

Disposizione delle particelle della fase dispersa nella fase disperdente in una emulsione. In A le particelle della fase dispersa hanno disposizione romboedrica; in B e C disposizioni più compatte



In generale le emulsioni possiedono le proprietà fisiche della fase esterna (es. viscosità).

- se l'acqua è la fase interna → emulsioni A/O (W/O)
- se l'acqua è la fase esterna → emulsioni O/A (O/W).

Fase dispersa in % del volume totale dell'emulsione:

nelle O/A l'olio (fase interna) può superare anche il 50% del volume totale, fino ad un massimo di 75%: mentre nelle A/O la fase acquosa (fase interna) difficilmente supera il 40%: l'olio ha una capacità emulsionante inferiore.

Per tutte le emulsioni esiste un **valore critico** al di sopra del quale il volume della fase continua è insufficiente a contenere la fase dispersa: aumentando il volume della fase dispersa l'emulsione si rompe o si inverte: la fase interna diventa quella continua → si ottiene una **inversione di fase**

Bisogna evitare l'inversione di fase, se non è previsto e voluto.

Le emulsioni sono molto usate in campo farmaceutico soprattutto per la somministrazione:

- orale (O/A): solo olio in acqua e non viceversa, poiché l'olio non è palatabile, essendo una sostanza lipofila e bisogna emulsionarlo nella fase esterna acquosa per renderlo palatabile.
- topica (O/A e A/O): sia olio in acqua che acqua in olio,
- intramuscolare (O/A e A/O): sia olio in acqua che viceversa, nel muscolo cambia la biodisponibilità del principio attivo ma si possono avere entrambi i sistemi.
- Endovenosa (O/A): solo olio in acqua, la fase esterna deve essere compatibile con il sangue.

Esistono anche **emulsioni multiple** (W/O/W e O/W/O), acqua in olio in acqua, e olio in acqua in olio, in cui si ha un'ulteriore emulsione. È un sistema che serve per forme a rilascio prolungato nel sito specifico; quindi, si osservano nei sistemi farmaceutici a rilascio modificato.

Applicazione farmaceutiche: rilascio controllato e per terapie «retard» per via im. Il rilascio del farmaco è controllato dal pH, dalla natura e dallo spessore della fase oleosa. Hanno una viscosità inferiore ai sistemi A/O.

Le **microemulsioni** si collocano tra le micelle rigonfie e le emulsioni nelle quali i globuli dispersi sono piccolissimi. Le dimensioni della fase interna sono 10-50 nm.

La tensione interfacciale è nulla o negativa per garantire massima stabilità ai sistemi.

- Le emulsioni normalmente sono negli ordini del micron, ma in questo caso la fase interna si trova in uno stato intermedio tra le dimensioni delle micelle e di una emulsione classica.

Le microemulsioni a differenza delle emulsioni sono **termodinamicamente stabili**, spesso si formano spontaneamente per interazione delle due fasi, abbassando il ΔG .

Oltre a cambiare le dimensioni dei globuli cambia anche **l'aspetto**, perché una emulsione classica è lattescente, ovvero bianco e non trasparente, in cui non devono vedersi gocce di olio sulla superficie.

- La microemulsione invece è trasparente, perché i globuli sono così piccoli che rendono il sistema trasparente, si formano spontaneamente, senza bisogno di compiere lavoro per omogeneizzare la fase interna con la fase esterna; inoltre è stabile nel tempo.

Perché per produrre una emulsione classica in genere bisogna dare molta energia al sistema per emulsionare le due fasi, agitando vigorosamente attraverso omogeneizzatori chiamati turboemulsori.

→ Aspetto:

- bianche o opache: goccioline con diametro 0.5-100 μm .
- trasparenti: microemulsioni con diametro < 100 nm.

CONFRONTO	Emulsione	Microemulsione
caratteristiche cromatiche	bianca	trasparente
dimensione particelle	>1000 nm	<100 nm
formazione	omogenizzazione	spontanea
stabilità termodinamica	no	si

Metodi di riconoscimento quantitativo del tipo di emulsione

(capire se è acqua in olio o olio in acqua)

1. metodo per diluizione:

aggiunta di 2 gocce di emulsione a 2-3 ml di acqua e/o 2-3 ml di olio o solvente organico lipofilo.

-se le gocce dell'emulsione in acqua si disperdoni vuol dire che la fase esterna è acquosa, se rimane come goccia isolata la fase esterna è oleosa, e viceversa, perché le caratteristiche dell'emulsione sono date dalla fase esterna.

2. metodo dei coloranti:

rosso sudan (liposolubile), verde malachite (idrosolubile); i coloranti sono solubili in ambiente acquoso o in ambiente oleoso;

Es. se si aggiunge alla emulsione il verde malachite, se l'emulsione diventa di colore verde significa che la fase esterna è acquosa perché il colorante si è solubilizzato nella fase esterna, e viceversa.

3. metodo della conducibilità elettrica:

immergendo nell'emulsione due elettrodi collegati a una sorgente di elettricità, si rileverà il passaggio di corrente solamente se l'acqua costituisce la fase continua (esterna), se la fase esterna è oleosa non ci sarà passaggio di corrente.

Teoria dell'emulsione

- Un sistema disperso olio in acqua o acqua in olio è un sistema termodinamicamente instabile perché l'aria interfacciata è molto elevata e di conseguenza l'energia del sistema fa sì che nel tempo, se non si interviene a stabilizzare il sistema, si arriva a ridurre l'area interfacciale e si arriva poi alla separazione di fase;

L'unico modo per abbassare il ΔG è agendo sulla tensione interfacciale → si aggiunge un agente emulsionante, come un tensioattivo che grazie alla sua struttura si orienta con tutta la catena idrocarburica all'interno della gocciolina dell'olio mentre la testa ionica è a contatto con l'acqua.

Se tutta la gocciolina è ricoperta da tensioattivo si forma un film monomolecolare di tensioattivo che forma uno schermo fisico che impedisce la coalescenza, quindi la fusione di due globuli.

Conferisce una carica al sistema e quindi una repulsione tra i globuli.

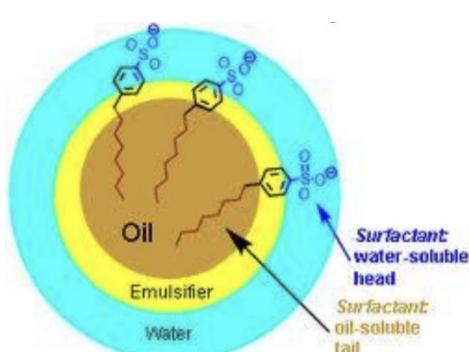
Diversamente da una particella, se la fase interna è ad es. olio, non possiede carica, e l'unica carica a livello interfacciale è dato dall'additivo che viene aggiunto.

Il **tensioattivo ionico** agisce abbassando la tensione interfacciale, ma conferisce anche una carica alla particella e quindi repulsione tra le particelle, non solo fisicamente ma anche dal punto di vista della carica.

Come le sospensioni, le emulsioni sono termodinamicamente instabili a causa dell'eccesso d'energia libera di superficie associata alla superficie della fase dispersa.

I globuli tendono a riunirsi per ridurre l'area superficiale e questo può portare alla distruzione dell'emulsione: coalescenza dei globuli (minima area interfacciale).

$$E = \gamma \Delta A \quad \longleftrightarrow \quad w = \gamma \Delta A$$



Una dispersione fine richiede un lavoro (agitazione) per avere l'incremento della superficie interfacciale pur mantenendo minima l'area superficiale della fase per un dato volume (gocce sferiche).

Minimo contatto con la fase acquosa.

Per diminuire la coalescenza viene aggiunto al sistema un terzo componente, l'agente emulsionante (o emulgatore), che ponendosi all'interfaccia tra le due fasi ne aumenta la stabilità.

Regola di Bancroft

- la fase in cui il tensioattivo è più solubile costituirà la fase esterna.

Afferma che per stabilire di che emulsione si tratta, bisogna guardare il tensioattivo e capire se è prevalentemente idrofilo o lipofilo;

- se HLB >10 è prevalentemente idrofilo
- se HLB < 10 prevale la porzione lipofilo del tensioattivo

L'ampia possibilità di scelta e l'efficienza degli emulsionanti attualmente disponibili permettono la preparazione di emulsioni stabili per molti mesi e anche per anni. È necessario scegliere il tensioattivo giusto.

Coppia di emulsionanti

Non è detto che bisogna aggiungere un unico tensioattivo all'interfaccia, perché molto spesso per rendere il sistema molto stabile nel tempo si ricorre ad una **coppia di emulsionanti**: miscele di due tensioattivi differenti

- Non si crea il film monomolecolare, ma un film multimolecolare intorno alle goccioline della fase dispersa.

Il ricorso a miscele di tensioattivi dà luogo a emulsioni più stabili che non usando un singolo tensioattivo: formazione all'interfase di uno strato complesso più rigido.

Es: sodio lauril sulfato e alcool cetilico.

Questa teoria non si può applicare a tutte le miscele di molecole stabilizzanti.

- Span 80: sorbitan mono oleato → HLB 4,3 lipofili 3< span <6-7
- Tween 40: poliossietilen sorbitan mono palmitato → HLB 15,6 idrofili 10< tween15-16

Instabilità fisica delle emulsioni

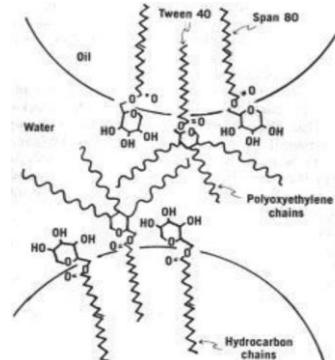
In figura si osserva:

- lo **span** che presenta la catena idrocarburica più lunga che si trova prevalentemente all'interno della goccia di olio, ancorata bene al suo interno;
- il **tween** che è meno lipofilo ma con testa polare più grande rispetto allo span.

Lo span si posiziona nei buchi vuoti lasciati liberi dal tween che presenta maggiore ingombro sterico; quindi, la molecola più lipofila si inserisce con la testa polare nei buchi lasciati liberi dal tween.

La coppia di tensioattivi forma un film più spesso intorno alla superficie del globulo, proprio per evitare, ad esempio in seguito ad aumento di temperatura, che i due globuli scontrino ma senza coalescere.

- Lo stesso discorso vale per i sistemi acqua in olio, ma sono meno comuni.



Livelli di instabilità di una emulsione

I globuli con certo peso specifico nel tempo sono soggetti ad una certa **instabilità**, i livelli di instabilità di una emulsione possono essere di tre tipi:

1. Sedimentazione/ creaming
2. Flocculazione
3. Coalescenza e Rottura

1. Sedimentazione/ creaming

Si presenta quando la fase dispersa si concentra rispettivamente sul fondo o sulla superficie della dispersione → la fase dispersa è soggetta a forza di gravità.

Il fenomeno è regolato dalla legge di Stokes:

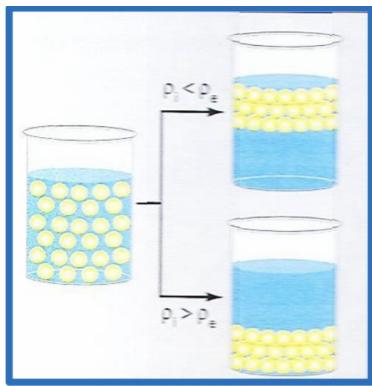
V = velocità di sedimentazione/ affioramento

$$v = \frac{d^2(\rho - \rho_0)g}{18\eta}$$

- Non viene persa la pellicola di emulsionante che avvolge le goccioline della fase dispersa.
- È sufficiente una semplice agitazione per ottenere una completa ridispersione.

L'olio ha densità minore rispetto all'acqua quindi le gocce non sedimentano sul fondo ma si ha il movimento verso la superficie chiamato **creaming**.

- È normale avere delle gocce sul fondo come avere del creaming ma la cosa importante è che le gocce rimangano separate, non si rompe il film di tensioattivo attorno alla gocciolina; quindi, se si agita il sistema deve ritornare uniformemente disperso.
- Quindi un minimo creaming è accettabile a condizione che in seguito a debole agitazione il sistema ritorni uniforme.



È un problema se in seguito ad agitazione non si ridisperde uniformemente, ma le gocce formano dei globuli ancora più grossi, ciò significa che il sistema non risultava stabilizzato sin dall'inizio!

Per stabilizzare in modo corretto una emulsione, non si prende in considerazione la densità, ma si interviene su i seguenti fattori:

1. **riduzione del diametro dei globuli** (0.5-2.5 μm) con omogenizzazione; diminuire le dimensioni dei globuli della fase interna,
2. ricercando il **tensioattivo più idoneo**, con una carica z e una certa repulsione,
3. **aumentando la viscosità della fase esterna**:
 - in una emulsione olio in acqua, si aggiunge un **idrocolloide** nella fase esterna che riduce il movimento dei globuli,
 - in una emulsione acqua in olio invece si aggiungono dei **lipidi**, cere o acidi grassi solidi a lunga catena, che scaldati e miscelati con olio, quando il sistema si raffredda si ottiene un sistema liquido ma con viscosità maggiore rispetto a quella iniziale ma non è efficiente come aggiungere un idrocolloide; infatti, le emulsioni acqua in olio sono più difficili da stabilizzare. Inoltre, non è possibile aggiungere grosse quantità di cere poiché altrimenti si otterrebbero delle creme.
4. **Temperatura**: la viscosità è inversamente proporzionale alla temperatura, all'aumentare di T la viscosità diminuisce. Potrebbe succedere che se l'emulsione non sia conservata ad una T corretta, un aumento di T potrebbe ridurre la viscosità e indurre il fenomeno di coalescenza.
- aumento della T \rightarrow diminuzione viscosità

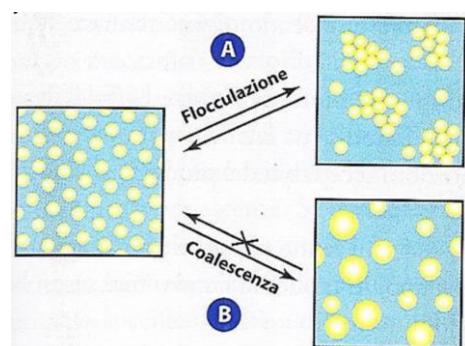
5. Flocculazione:

Aggregazione di globuli della fase interna attraverso deboli forze attrattive; globuli che tra loro si avvicinano.

I globuli si avvicinano ma per debole agitazione è possibile risosponderli

- anche in questo caso il film di tensioattivi rimane intatto.

Se una emulsione presenta questo fenomeno di instabilità con i globuli molto vicini è possibile che in un secondo momento vada incontro a coalescenza, non è quindi stabile del tempo ma è come un'avvertenza. La coalescenza è molto favorita a causa della vicinanza dei globuli.



Influenza del potenziale Z:

1) Emulsioni O/A

- se la barriera energetica è elevata si ottiene solo il creaming.

- un valore elevato di potenziale zeta può essere ottenuto attraverso la formazione di un film compatto di emulsionante sulla superficie della gocciolina, ad esempio attraverso l'associazione di tensioattivi (anionico + liposolubile).

È necessario cambiare il tipo di tensioattivo; se inizialmente si ha solo un tensioattivo si ricorre ad una coppia emulsionante, per avere una barriera energetica elevata la coppia deve avere un tensioattivo ionico e uno non ionico.

2) Emulsioni A/O

La flocculazione avviene molto più facilmente perché le forze di repulsione sono deboli (debole ionizzazione della fase dispersa nel veicolo oleoso).

Nella fase oleosa non si può parlare di carica, la ionizzazione della fase dispersa è molto bassa nell'olio e quindi è più probabile che si verifichi la flocculazione rispetto un sistema O/A; bisogna ricercare la coppia di tensioattivi più idonea per stabilizzar e il sistema.

3) Coalescenza e Rottura:

Il progredire della coalescenza porta alla **separazione delle fasi**: l'emulsione si "rompe" definitivamente ed irreversibilmente; in questo caso non è possibile ripristinare il sistema di partenza per semplice agitazione.

La coalescenza si può presentare:

- per aggiunta di sostanze che annullano l'effetto dell'emulsionante (pH acido per saponi alcalini); additivi che interagiscono con il tensioattivo, e il tensioattivo non svolge più la sua funzione emulsionante;
- per aumento della T (aumento delle collisioni dei globuli o coagulazione).

La coalescenza viene impedita:

- per aggiunta di composti macromolecolari anfifilici adsorbiti all'interfaccia di emulsioni O/A;
- per aggiunta di solidi finemente suddivisi (dispersioni di colloidii liofobi) oltre al tensioattivo si utilizzano i colloidii liofili che si inseriscono nell'interfaccia per impedire la coalescenza.



Inversione di fase

Durante la preparazione di un'emulsione questo fenomeno può essere desiderabile al fine di ottenere un prodotto tecnologicamente migliore. Se però il fenomeno si verifica a lavorazione terminata, può rappresentare un problema.

Se abbiamo un'emulsione O/A, stabilizzata con sodio stearato, si può avere l'inversione ad A/O per aggiunta di CaCl₂ per formare lo stearato di calcio.

➤ Bisogna scegliere in modo corretto il tensioattivo emulsionante

La scelta dell'emulsionante è spesso il **fattore decisivo** per la stabilità di una emulsione. Esso dovrebbe essere:

- 1) Tensioattivo tanto da ridurre la tensione superficiale a valori inferiori a 10 dine/cm;
- 2) Prontamente adsorbito attorno alle goccioline disperse formando un film interfacciale che può essere monomolecolare, multimolecolare.
- 3) Impartire alle particelle il potenziale elettrico adeguato;
- 4) Agire a basse concentrazioni. I tensioattivi hanno limiti di concentrazione dovuti a sapori sgradevoli, modificano l'assorbimento attraverso le membrane, formano schiume ecc quindi non è detto che possano essere utilizzabili per via orale ad alte concentrazioni (per via topica non ci sono problemi)

Il film interfacciale è in genere costituito da più tipi di sostanze (non necessariamente solo tensioattivi):

- Tensioattivi veri e propri (diversi se per os o per uso esterno).
- Sostanze ausiliarie o stabilizzanti (idrocolloidi).
- L'approccio formulativo può essere diverso, cambia in funzione della via di somministrazione, se per uso topico vanno bene i tensioattivi, se per uso orale si utilizzano **tensioattivi autorizzati per uso orale** come lecitina o caseina, altrimenti si utilizzano le **gomme**.
- Solidi finemente suddivisi:

Formano films di particelle attorno alle goccioline disperse che ne impediscono la coalescenza. L'attività emulsionante aumenta con il grado di suddivisione. I due gruppi più usati sono:

- a) silicati colloidali (bentonite e veegum)
- b) idrossidi metallici: per es. l' idrossido di magnesio: è usato per emulsionare la paraffina liquida; l'idrossido di alluminio: è usato per sostanze particolari.

Altri agenti stabilizzanti

Per evitare fenomeni di ossidazione (soprattutto per gli oli) utile l'aggiunta di opportuni antiossidanti e sequestranti (devono essere lipofili affinché si solubilizzino).

Esempio: BHA (butil idrossianisol), BHT (butil idrossi toluolo) (0,01% e 0,05%), Vitamina E acetato (0,3-0,5%), PG (propil gallato).

Per ridurre l'evaporazione dell'acqua (es. uso topico) sia nel prodotto confezionato che dopo applicazione sulla pelle, si possono aggiungere **umettanti**, cioè polialcoli come glicerina, glicole propilenico e sorbitolo.

Gli umettanti mantengono costante la quantità di acqua nella preparazione, ma anche nella pelle.

Agenti antimicrobici per preservare la fase acquosa, i parabeni, metile/ propile/ para idrossi benzoato.

Lezione #25 di Tecnologie del 15/05/2023

Docente: Beatrice Albertini

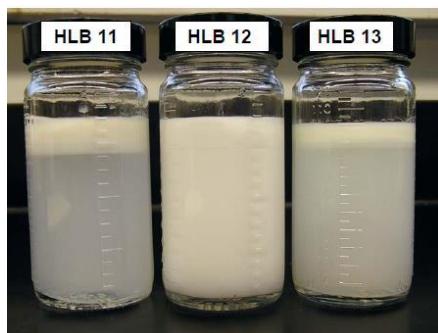
Sbordinatore: Danny Cazzolato

Revisore: Davide Canini

Scelta del tensioattivo o della miscela di tensioattivi

Si andrà a testare una serie di emulsionanti e quindi a determinare sperimentalmente il valore ottimale di HLB per stabilizzare l'emulsione. In pratica si preparano una serie di emulsioni con una gamma di tensioattivi di diverso HLB si va a determinare quale o quale coppia di tensioattivi determina il minimo **l'affioramento (creaming)** o separazioni delle fasi minore determinerà il valore di HLB ottimale.

Per emulsioni di olio minerale in acqua, stabilizzate con una miscela di tensioattivi non ionici, si identifica un HLB ottimale di 7,5 e 8.



Si vede nell'esempio sono stati acquistati diversi tensioattivi con valori di HLB di 11- 12-13. Si nota che in quelli aventi HLB 11 e 13 presentano una certa stratificazione mentre quello 12 è completamente bianco.

- Un altro metodo per determinare l'HLB ottimale è mediante **individuazione delle dimensioni medie dei globuli dispersi** mediante utilizzo di un microscopio o con una diffrazione dei raggi laser. Tanto più le goccioline sono piccole o che abbiano dimensioni simili tanto più il sistema sarà omogeneamente disperso nel tempo.

Non bisogna focalizzarsi sull'HLB dell'emulsione ma bisogna trovare quei tensioattivi o quella coppia che insieme abbiano un HLB che vada a stabilizzare la preparazione.

Per fare ciò, prima di sapere su quale range di HLB ci si deve orientare, si può usare il metodo dell'HLB richiesto/critico

- Metodo dell'HLB richiesto/critico

Solitamente HLB richiesto/critico è un valore che è tabulato, si parla di critico quando si ha delle emulsioni acqua in olio o richiesto per quel che riguarda olio in acqua, ma normalmente viene indicato come **HLBr** sia che sia un'emulsione acqua in olio o olio in acqua.

Mi permette di calcolare qual è l'HLB richiesto dalla fase lipofila della mia emulsione per essere stabilizzata, è un calcolo che si basa sul tipo di lipide che si ha nella fase oleosa ma anche in base alla quantità presente nella mia formulazione.

Tipo di lipidi	Definizione chimica	H.L.B. critico = emulsioni A/O	H.L.B. richiesto per emulsioni O/A
Apolari	idrocarburi minerali e animali	3,5-4,5	9-10
Poco polari	trigliceridi vegetali e animali	4,5-5,5	10-11
Moderatamente polari	esteri non trigliceridi	5,0-8,0	10-16
Nettamente polari	acidi e alcoli grassi	/	13-17

In questa tabella avviene una suddivisione dei lipidi in base alla loro classificazione, si dividono in apolari, poco polari, moderatamente polari,e nettamente polari se si va un poco più nel dettaglio nella classe chimica i primi sono idrocarburi a seguire trigliceridi poi esteri e acidi grassi.

Si dovrà andare a vedere in quale di queste categorie il lipide costituente la fase lipofila appartiene. Di fianco si vede il valore di HLB richiesto per essere stabilizzato.

Per Es, un triglyceride richiede un HLB in acqua di 10-11, questo permette di avere già un'indicazione così da ridurre il lavoro e velocizzare i tempi.

L'HLB richiesto totale dall'emulsione è data dalla somma dei HLB richiesti dell'emulsione di ogni componente lipofilo dell'emulsione.

Ad esempio se i componenti lipofili dell'emulsione sono 3 indicati come A, B, C si dovrà in primo luogo andare a calcolare l' HLB di A, l'HLB B e HLB C e poi sommati tra di loro.

$$\text{HLBr}_{\text{totale dell'emulsione}} = \text{HLBr}_a + \text{HLBr}_b + \text{HLBr}_c \dots (\Sigma \text{ degli HLBr dai componenti lipofili a, b, c})$$

Domanda: Ma come calcolo singolarmente un HLB?

Risposta: Ad esempio se si vuole andare a calcolare l'HLB di A questo è dato dal peso di A nell'emulsione diviso il peso totale dei componenti lipofili nell'emulsione per HLB richiesto di A che è un valore tabulato

$$\text{HLBr}_{a \text{ nell'emulsione}} = \frac{\text{peso di a nell'emulsione}}{\text{peso totale dai componenti lipofili nell'emulsione}} \bullet (\text{HLBr}_a)$$

Per Es, si ha 5 g di olio di vasellina, 5 g di alcol sterilico e 5 g di paraffina, se si deve calcolare HLBr di uno di questi componenti, ad esempio, un olio vegetale si ha

$$\frac{5g}{5g + 5g + 5g} \times \text{HLBr}$$

Facendo questo, ad esempio, si richiede un HLBr di 12,5 per effettuare la stabilizzazione, questo è già un'idea per cui si andrà a selezionare dei tensioattivi che avranno un HLB intorno a quel range, difficilmente nella pratica si avrà un tensioattivo che avrà esattamente 12,5 di HLB è un'indicazione.

Una volta trovato l'HLB richiesto se io volessi utilizzare la coppia emulsionante come si procede?

Per utilizzare la coppia si utilizza questa formula che permette di calcolare la percentuale del tensioattivo rispetto all'altro per dare il giusto valore di HLB.

$$x\% = 100 \cdot \frac{HLBr - HLB_y}{HLB_x - HLB_y}$$

Tendenzialmente in una coppia emulsionante il **tensioattivo principale o primario** è quello più affine alla fase disperdente; quindi, se ho un'emulsione olio in acqua il tensioattivo principale o primario sarà idrofilo ovvero quello con un HLB maggiore il tensioattivo secondario sarà quello in minore quantità e con HLB inferiore.

In questo caso prenderò vari tensioattivi, uno con un HLB superiore a quello richiesto.

Se ad esempio voglio ottenere un HLBr di 12,5 si dovrà prendere un emulsionante primario di 15 e un emulsionante secondario che avrà un HLB di 4-5.

Dopo di che si va a utilizzare la formula:

$$\frac{12,5 - 4}{15 - 4} \times 100 = 77,3\%$$

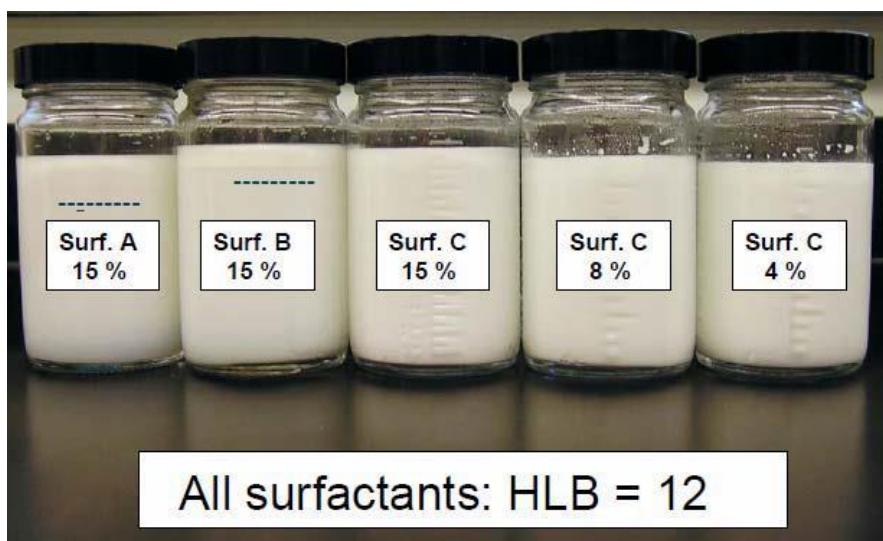
In questo modo si trova la percentuale del tensioattivo principale da utilizzare, la differenza tra il tensioattivo principale e 100 darà la percentuale del tensioattivo secondario da utilizzare.

Nella scelta della coppia si cerca di scegliere un emulsionante che appartenga allo stesso tipo chimico che appartenga alla fase lipofila per evitare fenomeni di interazione.

Concentrazione del tensioattivo

Una volta individuato il tensioattivo o la coppia ottimale si andrà a determinare qual è la sua concentrazione ottimale, ovvero la **minima concentrazione del tensioattivo che darà il minor affioramento**.

Nell'esempio riportato sono stati utilizzati 3 tensioattivi diversi utilizzati al 15 % A, B, C



Con il tensioattivo A, B si ha delle separazioni di fase mentre il tensioattivo C non c'è alcuna separazione per cui risulterà ottimale, a quel punto si provano concentrazioni decrescenti per individuare quella minima che stabilizza l'emulsione in questo caso ci sono 15% 8 % e 4%, alla fine quella al 4% risulta essere sufficiente per stabilizzare la preparazione.

Sostanze per la preparazione di emulsioni

TENSIOATTIVI:

Possono essere anionici, cationi, anfionici o non ionici

- TENSIOATTIVI ANIONICI

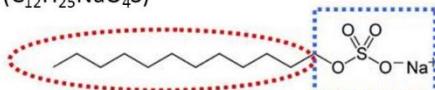
Sono utili perché ripartiscono un certo grado repulsivo al stesso tempo però presentano un certo grado di incompatibilità: incompatibili con acidi, tensioattivi cationici e con cationi con cui formano sali insolubili. Si dividono in:

1. **Saponi** → si usano solo per uso topico, hanno un sapore sgradevole formano molta schiuma non si possono usare per formulazioni di tipo orale. Questi sono:

- a. Alcani: danno emulsioni O/A (pH 9-10)
- b. Alcalino-terrosi: danno emulsioni A/O
- c. Ammine organiche: danno emulsioni O/A (triethanolammina oleato o sterato pH 7.8-8.0). Sono saponi con HLB 12, ottimi per emulsionare l'olio di vaselina che richiede proprio questo valore di HLB

2. **Derivati solforici** → sono utilizzati per uso topico, anche questi sono sconsigliati per uso orale poiché sono molto irritanti e per il sapore sono emulsioni O/A

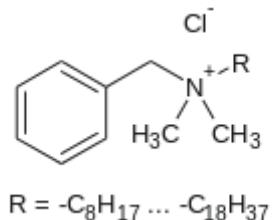
Sodio lauril sulfato ($C_{12}H_{25}NaO_4S$)



- TENSIOATTIVI CATIONICI

Generalmente costituiti da Sali di ammonio quaternari usati come batteriostatici o battericidi.

Esempio → cloruro di benzalconio: in soluzione diluita può essere impiegato in chirurgia per la disinfezione della cute e delle mucose, per applicazione su ustioni e piaghe, per la pulizia di tubi e cateteri in nylon e polietilene.

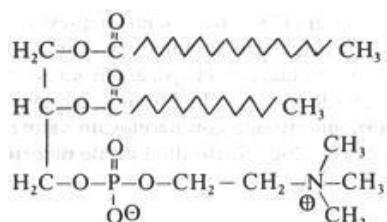


Esempio → CITROSIL (benzoalconio cloruro) è un disinfettante utilizzato anche come conservante per colliri.

- TENSIOATTIVI ANFIONICI

Emulsioni A/O e O/A utilizzati per uso orale poiché sono più compatibili e non tossici

Esempio → lecitina e caseina (emulsioni A/O e O/A), gelatina (emulsioni O/A)



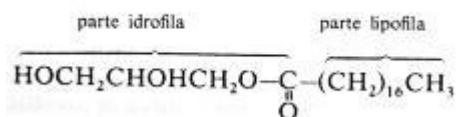
- TENSIOATTIVI NON IONICI

Tendenzialmente oggi si utilizzano per le formulazioni orali poiché sono più compatibili, non irritanti essi sono:

- **Lipofili (A/O):** che possono a sua volta essere:

- **Alcoli polivalenti parzialmente esterificati con acidi grassi**

Il più utilizzato è il glicerolo monostearato, usato per stabilizzare emulsioni acqua in olio (perche prevalentemente lipofilo)



- **Esteri del sorbitano**

Sono gli SPAN ovvero quegli che hanno un HLB tra 2-8/9, vengono utilizzati come emulsionanti acqua in olio o come bagnanti

La professoressa vuole fare una precisazione: nelle emulsioni acqua in olio, gli emulsionanti hanno un HLB che va da 3 a 6/7 perche i bagnanti sono circa 7-9, nelle emulsioni olio in acqua l'HLB dei tensioattivi che stabilizzano questi sistemi è riportato nella scaletta precedente 8-16 8-15

Normalmente per un tipo di emulsione di questo tipo, poiché prevale la fase idrofila dovrei per lo meno utilizzare un tensioattivo che ha un HLB che è superiore a 10 (solo se è superiore a 10 alla luce di cio che è stato detto prevale la fase idrofila) ma quando si usa la coppia emulsionante si utilizza anche un tensioattivo che ha un HLB inferiore, per questo viene riportato un range molto più ampio nelle emulsioni olio in acqua. Poiché nella coppia all'emulsionante secondario ha un HLB inferiore a 10.

In queste emulsioni acqua in olio, anche se si utilizza la coppia l'HLB rientra sempre nel range, quindi si utilizza due tensioattivi che avranno una porzione piu o meno lunga della catena idrofila ma rimane sempre in quel range mentre in quelli idrofobi abbiamo un range molto piu largo

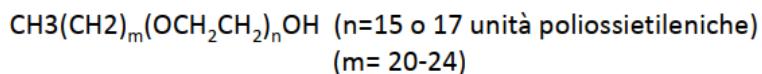
- **Idrofili (O/A)** che possono a sua volta essere:

- **Esteri dei glicoli polietilenici (macrogol esteri o PEG esteri)**

Il nome commerciale di uno di questi emulsionanti è **Cremofor EL** (HLB=12-14) ottimo emulsionante olio in acqua ed è un olio di ricino poliossietinato contenente circa 40 unità per ciascuna unità di trigliceride. Oltre ad essere un emulsionante viene anche utilizzato anche come solubilizzante per fare colloidii di associazione, per solubilizzare molecole insolubili per fare iniezioni endovenose.

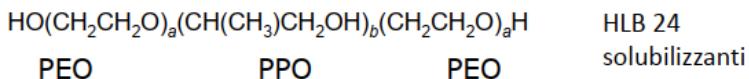
- **Eteri dei glicoli polietilenici (macrogol eteri o PEG eteri)**

Hanno una catena lunghissima poliossietilenica con una frazione lipofila piccola, il tensioattivo più utilizzato e commerciale che appartiene a questa categoria si chiama **Cetomacrogol 1000**.



■ Polossameri

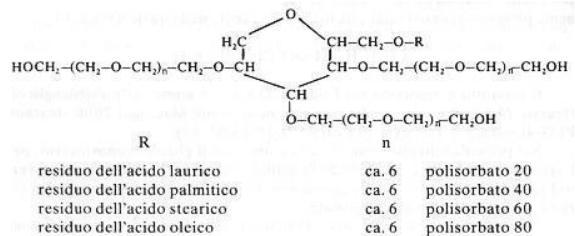
Sono dei copolimeri in blocchi costituiti da unità di poliossietilene-poliossipropilene-poliossietilene alternato. Hanno un HLB elevato per cui non vengono utilizzati come emulsionanti ma come solubilizzanti



- **Polisorbati (tween)**

Sono ottimi emulsionanti olio in acqua, specialmente utilizzati in coppia con uno SPAN, poiché appartengono alla stessa classe chimica. Vanno generalmente da 11 a 16 per cui si ha una ampia gamma di scelta di questi tensioattivi

Nome chimico	Nome commerciale	HLB	cmc* (g dm ⁻³)
Monolaurato del sorbitano poliossietilenato(20)	Polisorbato (Tween) 20	16,7	0,060
Monopalmitato del sorbitano poliossietilenato(20)	Polisorbato (Tween) 40	15,6	0,031
Monostearato del sorbitano poliossietilenato(20)	Polisorbato (Tween) 60	14,9	0,028
Tristearato del sorbitano poliossietilenato(20)	Polisorbato (Tween) 65	10,5	0,050
Monoleato del sorbitano poliossietilenato(20)	Polisorbato (Tween) 80	15,0	0,014
Trioleato del sorbitano poliossietilenato(20)	Polisorbato (Tween) 85	11,0	0,023



Si hanno altre sostanze stabilizzanti che agiscono da emulsionanti che sono gli **idrocolloidi**.

Gli idrocolloidi nelle emulsioni olio in acqua puo agire a due livelli:

- All'interfaccia → formando il colloide protettore, quindi scherma le goccioline di olio nel caso delle emulsioni per uso orale
 - Fase esterna → si può utilizzare in qualsiasi emulsione per andare ad aumentare la viscosità della fase esterna

Si possono utilizzare usualmente colloidì idrofili naturali, sintetici o semisintetici

- Gomme

Si utilizzavano moltissimo in passato nelle preparazioni galeniche, poiché sono quelle più compatibili per preparare emulsioni di tipo orale.

Ad esempio per emulsionare qualsiasi olio (olio di ricino olio di vaselina) per via orale viene emulsionato con una gomma (arabica o adragante) per renderlo affine alla fase esterna.

Ad oggi si utilizzano un po' meno poiché ci mettono molto tempo a idratarsi dal punto di vista preparativo sono abbastanza lente come tempi di processo e sono stati sostituiti da derivati semisintetici, per esempio, tutti quelli della cellulosa.

- Alginati:

sono molto utilizzati (silice colloidale) tutte sostanze che vengono utilizzate. Sono idrocolloide quindi assorbono un gran quantità di acqua all'interfaccia puo andare a stabilizzare una emulsioni olio in acqua.

La silice colloidale ha come nome commerciale *Aerosil*

- Derivati della cellulosa:

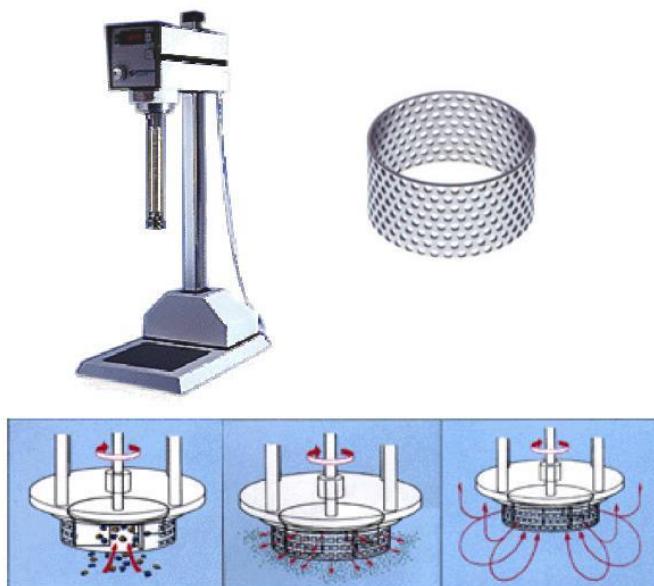
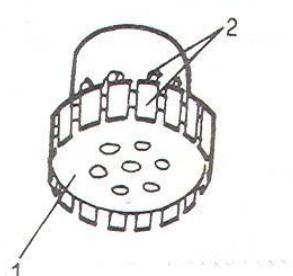
è una famiglia molto ampia, la cellulosa come tale non è solubile in acqua ma quando viene parzialmente metilata o modificata con gruppi idrossilici o propilici diventa solubile. Sono ad esempio la metilcellosa (MC) la carbossimetilcellosa sodica (CMC Na), idrossipropilmetilcellosa (HPMC) e l'idrossimetilcellulosa (HEC)

- **Idrocolloidi semisintetici:**

PVP, acidi poliacrilici, carbopol quest'ultimo è molto utilizzato come viscosizante della fase esterna quindi si trovano spesso per fare il veicolo strutturato
Usati anche come addensanti, gelificanti o sospendenti.

Agitatore meccanici da laboratorio

L'agitatore meccanico è un dispositivo utilizzato nei laboratori per la preparazione di emulsioni. Si tratta di un sistema a rotore-statore composto da un'asta con un sistema statore fisso. Il sistema statore è costituito da una serie di finestre o denti fissi attraverso i quali passa l'asta. Durante il funzionamento, l'asta ruota ad alta velocità e crea una forza centrifuga che spinge il liquido verso l'esterno, contro il sistema statore che rimane fermo. Lo statore presenta delle fessure che permettono di rompere il liquido e formare le goccioline della fase dispersa, chiamate globuli. È importante notare che maggiore è la velocità di rotazione dell'asta, più piccole saranno le goccioline formate durante il processo di dispersione



Normalmente per piccole quantità è preferibile procedere manualmente con un'emulsione grossolana e poi si omogeneizza utilizzando questa apparecchiatura

Vantaggi di un principio attivo in emulsione

Le emulsioni sono nate dal punto di vista galenica, per somministrare orali olio che non erano trattabili, l'emulsione olio in acqua fa da desmaschivo (mascheramento dell'odore e del sapore)

Successivamente si è evoluta e viene utilizzata per veicolare nella fase lipofila, principi attivi che non sono solubili in acqua quindi non si riesce a fare un'a soluzione per cui si procede a fare un'emulsione

In questo modo il principio attivo è già molecolarmente disperso, si salta il processo di dissoluzione, in questo caso la goccia d'olio viene emulsionata dai sali minerali a seconda del principio attivo si ha una fase di ripartizione può passare nella fase acquosa o può essere assorbita per via linfatica.

Il vantaggio di avere un principio attivo solubilizzato in una fase acquosa è che è già disperso e quindi ed è più facilitato l'assorbimento

Altro vantaggio è quello di veicolare contemporaneamente due prodotti con caratteristiche differenti ad esempio: uno idrofilo e uno idrofobo questo spesso capita se si vuole preparare preparazioni di integratori polivitaminici che contengono varie parti idrofile o idrofobe.

Emulsioni radioopache possono essere impiegate come mezzi di contrasto per l'esame ai raggi X.

Esistono delle emulsioni olio in acqua che contengono un'elevata percentuale sostanze lipofile che vengono utilizzati per la nutrizione parenterale, ovvero per tutte quelle persone che non si possono nutrire normalmente per via orale.

In più, proteggono le sostanze attive dall'idrolisi e dall'ossidazione.

Nella formulazione di una emulsione per cui ci può essere sia un approccio tecnologico (migliora la stabilità) che sia un approccio biofarmaceutico (migliora l'assorbimento)

RILASCIO DEL PRINCIPIO ATTIVO

Il rilascio del farmaco dall'emulsione è in relazione

- **coefficiente di ripartizione (log P) del farmaco** → se il suo coefficiente di ripartizione è molto lipofilo questo non viene assorbito ma viene emulsionato dagli acidi biliari viene assorbito come grasso. Altrimenti se il coefficiente di ripartizione è basso possono esserci dei fenomeni di ripartizione e il passaggio verso la fase acquosa.
Questo passaggio è dipendente dal tipo di emulsionante usato
L'agente emulsionante della formulazione influenza anche la permeabilità delle membrane, per cui è un fattore da tenere in considerazione.
- **al volume della fase dispersa**
- **alla concentrazione di tensioattivo che può solubilizzare il farmaco nella fase acquosa.**

La ripartizione in un'emulsione può coinvolgere vari processi:

- Ripartizione del farmaco tra la forma farmaceutica e la fase acquosa (rilascio farmaco)
- Ripartizione del farmaco tra fase acquosa e la biofase lipidica: membrana (assorbimento farmaco)
- Molecole di conservante che si ripartiscono tra la fase oleosa e acquosa dall'emulsione.

Tabella 5.18 Valori di log P per alcuni importanti farmaci*

Farmaco	log P
Acido acetilsalicilico	1,19
Amiodarone	6,7
Benzocaina	1,89
Bromocriptina	6,6
Bupivacaina	3,4
Caffeina	0,01
Cloropromazina	5,3
Cisapride	3,7
Cortisone	1,47
Desipramina	4,0
Glutetimide	1,9
Aloperidolo	1,53
Idrocortisone	4,3
Indometacina	3,1
Lidocaina	2,26
Metadone	3,9
Misoprostolo	2,9
Nicotinamide	-0,37
β-Estradiolo	2,69
Ondansetron	3,2
Ossitetraciclina	-1,12
Pergolide	3,8
Fenitoina	2,5
Fisostigmina	2,2
Prednisone	1,46
Scopolamina	1,90
Sulfadiazina	0,12
Sulfadimetossina	1,56
Sulfaguanidina	-1,22
Sulfamerazina	0,13
Sulfanilamide	-1,05
Sulfapiridina	0,90
Sulfatiazolo	0,35
Sulfaisossazolo	1,01
Tetracaina	3,56
Tiopentone	2,8
Xamoterolo	0,5
Zimeldina	2,7

I conservanti si mettono per preservare la fase acquosa dall'umido, la maggior parte sono poco solubili in acqua per cui per poterle solubilizzare si fa bollire l'acqua si scalda, ovvero si attuano le procedure di solubilizzazione.

Nel tempo i conservanti dato che sono poco solubili in acqua preferiscono migrare nella fase lipofila, lasciando la fase acquosa libera e quindi i microrganismi potrebbero replicarsi. Molto spesso conviene scegliere un conservante che abbia una buona solubilità in acqua che sia un sale, sperando che la porzione non diffonda nella fase lipofila. È un controllo che la farmacopea richiede, ovvero che il conservante rimanga con la stessa concentrazione nella fase acquosa nel tempo.

La reologia di emulsioni liquide

La reologia delle emulsioni liquide consiste nella viscosità.

La viscosità deve aumentare per stabilizzare l'emulsione ma bisogna comunque garantire la loro versatilità, spalmabilità (ce ne è un altro min 49 ma non capisco dalla registrazione)

Non si alza troppo la viscosità di una soluzione poiché altrimenti si trasformerebbe in un sistema semi-solido.

La viscosità dipende non solo dalla presenza di un viscosizzante della fase esterna ma anche dal rapporto del volume delle due fasi, dalla concentrazione degli emulsionanti e dal tipo di viscosizzanti.

Quando si mette a punto una formulazione di una emulsione, si è detto che si procede con una serie di esperimenti per capire qual è il tensioattivo migliore e si calcola il minimo affioramento, si devono anche eseguire dei test di stabilità per fare una previsione nel tempo, per questo si fanno dei saggi accelerati di stabilità

Saggi accelerati di stabilità

I saggi accelerati di stabilità sono dei test che permettono di stressare il sistema in modo tale da prevedere se il sistema sarà più o meno stabile nel tempo. Le prove consistono:

- **Cicli termici alternati (shipping test)**

si sottopongono le emulsioni a forti sbalzi di temperatura. Per es: 24 h a -10°, 24h a 25° e 24h a 45°C per quattro o cinque volte. In generale le emulsioni O/A resistono meno a T basse, mentre quelle A/O sono sensibili alle alte T.

- **Elevate temperature:**

40° per 3 mesi e si valuta la separazione di fase. Temperature più alte si usano solo per scegliere all'inizio l'emulsionante più idoneo.

- **Centrifugazione**

si preparano tre tensioattivi che danno il miglior affioramento e si va a centrifugare, si stressa la legge di stos quindi a facilitare la separazione di fasi, quello che darà minor separazione di fase sarà il tensioattivo migliore

Controlli tecnologici sulle emulsioni

La farmacopea dice di andare a controllare:

- Aspetto fisico
- Dimensione dei globuli della fase dispersa

Si tratta di un controllo molto importante, perché può rivelare la tendenza di una emulsione alla aggregazione o alla coalescenza fino dal momento della produzione, cioè molto prima che siano visibili macroscopicamente fenomeni di instabilità. Per determinare le dimensioni dei globuli della fase interna si possono usare microscopi o altri strumenti adatti.

- Viscosità

La determinazione delle proprietà reologiche si esegue con i viscosimetri rotazionali.

- pH
- Stabilità chimica valutando il mantenimento delle relative concentrazioni delle sostanze attive
- Efficacia del conservante

PREPARAZIONI PARENTERALI (O INIETTABILI O INIETTIVE)

Nella FU XII Ed. si riportano nelle Forme Farmaceutiche la monografia delle preparazioni parenterali. Queste forme farmaceutiche sono spesso definite anche preparazioni iniettabili o iniettive.

Definizione dalla XII Ed. della FU:

- *Le preparazioni parenterali sono preparazioni sterili destinate alla somministrazione per iniezione, infusione o impianto nel corpo umano o animale.*

Sono preparazioni farmaceutiche complesse da preparare dal punto di visto formulativo.

Le preparazioni parenterali possono richiedere l'uso di eccipienti, per esempio per renderle isotoniche con il sangue, per regolarne il pH, per aumentare la solubilità, per prevenire l'alterazione dei principi attivi o per dotarle di adeguate proprietà antimicrobiche, ma gli eccipienti non devono influenzare negativamente l'azione medicamentosa della preparazione o, alle concentrazioni usate, causare effetti tossici o irritazione locale indesiderata (tutti gli eccipienti introdotti non devono essere quindi irritanti o tossici al sito di somministrazione).

La Farmacopea sulla preparazione delle preparazioni parenterali

Definizione dalla XII Ed. della FU:

- *Le preparazioni parenterali si preparano utilizzando materiali e metodi in grado di assicurare la sterilità e di evitare l'introduzione di contaminanti e la crescita di microrganismi.*

Raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo “Metodi di preparazione di prodotti sterili”.

Le preparazioni parenterali sono realizzate sia dall'industria farmaceutica che nelle farmacie idonee, dotate di laboratorio adeguato, comprese le farmacie ospedaliere.

La Farmacopea fornisce linee guida per la preparazione di tali prodotti, simili a quelle seguite dall'industria farmaceutica.

Esistono norme rigorose che regolano queste preparazioni, con requisiti ancora più stringenti per i prodotti iniettabili a causa dell'obbligo di sterilità.

- Nella farmacopea italiana, queste norme sono identificate come NBP (Norme di Buona Preparazione), mentre per l'industria farmaceutica si applicano le GMP (Good Manufacturing Practice), ovvero le norme di buona fabbricazione.

L'acqua (che è il veicolo principale, seppur si possano usare altri solventi) usata nella produzione di preparazioni parenterali soddisfa alle specifiche dell'acqua per iniezioni, stabilite nella monografia “Acqua per preparazioni iniettabili: Sterile e Aprirogena” (per aprirogena significa letteralmente priva di pirogeni, ovvero le sostanze che fanno venire la febbre, di origine batterica o virale).

La Farmacopea sui saggi e sulla conservazione delle preparazioni parenterali

La farmacopea dice anche che qualsiasi preparato iniettabile prodotto nella farmacia o nell'industria deve essere saggiato.

Questi saggi sono:

- Contaminazione particellare.
- Assenza di pirogeni (il campione nel processo di preparazione si può inquinare di pirogeni, per questo vengono saggiati).
- Sterilità (molto importante).
- Volume estraibile (è un saggio particolare che vedremo più avanti).

La Farmacopea fornisce linee guida specifiche per la conservazione di tali preparazioni, che devono essere conservate in un recipiente sterile, ermeticamente chiuso e dotato di una chiusura inviolabile.

Via parenterale

Viene utilizzata per svariati tipi di applicazioni:

- Via d'elezione per trattamento di patologie acute o gravi (somministrazione di antibiotici e chemioterapici, prodotti biotecnologici) ed in tutti gli interventi d'urgenza ospedaliera.
- Utilizzata per la somministrazione di grandi volumi di liquidi in fleboclisi di soluzioni fisiologiche (tal quali o medicate), miscele nutrizionali o farmaci per infusione lenta.
- Può essere utilizzata per la somministrazione di farmaci appositamente formulati per ottenere un effetto deposito.

Il termine effetto deposito fa riferimento al rilascio prolungato nel tempo di un principio attivo, che può avvenire attraverso un'azione intramuscolare o tramite un impianto progettato per garantire un rilascio controllato nel tempo dell'API.

Esistono diverse modalità di formulazione per ottenere una biodisponibilità assoluta mediante somministrazione endovenosa, nonché una biodisponibilità relativa modificabile, in base al tipo di formulazione utilizzata.

Vantaggi della via parenterale:

- Si evitano problemi di inattivazione o first pass effect (effetto di primo passaggio) che avvengono quando il principio attivo è somministrato per via orale.
- Elevati livelli di principio attivo in tempi brevi (azione rapida se il farmaco è in soluzione acquosa).
- Massimo controllo della quantità assorbita (possiamo modificare il rilascio del principio attivo come detto prima).

- Azione prolungata se il principio attivo si trova in una idonea formulazione.
- Risposta riproducibile (nella via orale ad esempio non è assolutamente così).

Svantaggi della via parenterale:

- Scarsa compliance del paziente.
- Somministrazione dolorosa e che richiede spesso l'intervento di un operatore sanitario.
- Rischi di tossicità tissutale per somministrazioni ripetute.
- Costo elevato dovuto in parte alla necessità di ottenere dei prodotti sterili.

Vie di somministrazione per preparati ad uso parenterale

Le vie di somministrazione parenterale principali sono (i gradi indicano l'angolazione dell'ago):

- Sottocutanea (45°).
- Intramuscolare (90°).
- Intravenosa.
- Intradermica ($10-15^\circ$) (il principio attivo viene veicolato nel derma).

Altre vie parentali più particolari sono:

- Intraarticolare.
- Intrasinoviale.
- Intraarteriale.
- Intracardiaca.
- Intratecale (intrarachidea, subaracnoidea o epidurale).
- Intraspinale.

Vie di somministrazione per preparati ad uso parenterale: Via endovenosa (i.v.)

Si riferisce alla somministrazione di soluzioni di piccolo volume o di soluzioni di grande volume in vena, secondo modalità che normalmente prevedono:

- La somministrazione i.v. diretta di una quantità di liquido fino a tendenzialmente 20 mL (soluzioni acquose o idroalcoliche o più raramente emulsioni O/A)

- La somministrazione per infusione lenta di quantità di liquido oltre i 20 mL (fleboclisi) (soluzione acquose o emulsioni O/A).

Si utilizza per avere una pronta risposta terapeutica, per API potenti e con basso indice terapeutico, o quando il farmaco risulta irritante per altri tessuti.

La biodisponibilità per quanto riguarda la endovenosa ovviamente è assoluta (l'assorbimento è zero).

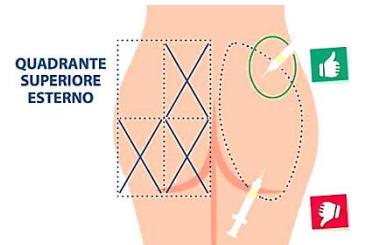
Vie di somministrazione per preparati ad uso parenterale: Via intramuscolare (i.m.)

Si riferisce alla somministrazione di medicamenti in soluzione (acquose od oleose) o in sospensione o in emulsione (O/A e A/O) direttamente nella massa muscolare del muscolo deltoide (fino a 2 ml) o nel muscolo del gluteo mediale (fino a 5 ml).

In termini di tipologie di preparazione iniettate è la via più versatile.

Il flusso sanguigno nella regione del deltoide è più elevato che nel gluteo (circa del 20%). Il muscolo è più vascolarizzato rispetto al tessuto sottocutaneo e l'assorbimento è molto più rapido che non per la via sottocutanea.

Per questa via possono essere somministrati quasi tutti i farmaci.



Vie di somministrazione per preparati ad uso parenterale: Via sottocutanea (s.c.) o ipodermica

Si riferisce alla somministrazione di piccoli volumi di liquido (massimo 2 mL) a livello del tessuto sottocutaneo (braccia, addome e gambe).

Il tessuto sottocutaneo è più innervato (è più dolorosa della intramuscolare per questo motivo) e meno vascolarizzato di quello muscolare ed è quindi più sensibile a variazioni osmotiche e di pH.

Si somministrano soluzioni e sospensioni.

È la via di scelta per la somministrazione di vaccini ed insulina. L'assorbimento è più lento rispetto alla via intramuscolare ed endovenosa.

Vie di somministrazione per preparati ad uso parenterale: Via intradermica (i.d.) e altre vie meno comuni

Si riferisce alla somministrazione di piccoli volumi di liquido a livello del derma.

L'assorbimento per questa via è molto lento.

Essa è riservata alla somministrazione di farmaci diagnostici (saggi allergometrici) e di vaccini.

Altre vie di somministrazione meno comuni sono:

- Intraarteriale (e.g. mezzi di contrasto; antitumorali).
- Intracardiaca (caso di urgenza assoluta).

- Intratecale (iniezioni subaracnoidee o epidurali).
- Intraarticolare (antinfiammatori per la terapia dell'artrite).

Iniezioni intramuscolari e sottocutanee

Perché un farmaco esplichi la sua azione sistemica dopo iniezione, esso deve essere rilasciato dalla formulazione in quantità sufficiente e con adeguata velocità in modo da produrre l'effetto farmacologico richiesto.

Bisogna tenere in considerazione le leggi che stanno alla base della biodisponibilità applicate a queste vie di somministrazione.

La biodisponibilità di farmaci per via intramuscolare o sottocutanea dipendono sia dalla dissoluzione che dalla diffusione (per la diffusione seguendo anche qui la legge di Fick, se si va a somministrare un farmaco in sospensione questo dovrà prima solubilizzarsi, e qui entra in gioco Noyes-Witney).

Partiamo dall'iniezione della preparazione farmaceutica:

Il pH della regione di somministrazione influirà sulla dissoluzione del farmaco se in sospensione (in quanto se il principio attivo è in sospensione serve un pH per solubilizzarsi e poi diffondere ed assorbirsi) oppure sulla precipitazione dalla soluzione (pH intramuscolare è circa 6,4, il pH superficiale del muscolo percutaneo è 7,38) (la precipitazione è da tenere in considerazione con acidi deboli che hanno un valore "borderline" di pKa simili al pH muscolare).

L'assorbimento dopo somministrazione procede quindi per diffusione passiva (cinetica di primo ordine) (diffusione attraverso le fibre muscolari o il tessuto sottocutaneo):

$$\frac{dC}{dt} = -KC$$

Quindi l'assorbimento è proporzionale alla concentrazione C del farmaco nel sito di iniezione, con K la costante cinetica di primo ordine, che dipende dal coefficiente di diffusione, e che a sua volta dipende dal PM della sostanza che deve diffondere.

- Composti neutri e solubili migrano dai siti di somministrazione in funzione della loro dimensione:
Un PM>1000 è rilevante nel regolare il rilascio dei farmaci (sarà molto lento).

sostanza	Peso molecolare	Frazione eliminata (5 min)
mannitolo	182	0,7
Insulina	3500	0,2
destrano	70000	0,007

- Molecole idrofile migrano nel sangue attraverso i pori delle pareti dei capillari che sono circa l'1% della superficie disponibile (non la barriera lipidica).

- Farmaci idrofobi possono legarsi alle proteine muscolari durante la diffusione attraverso le fibre muscolari (prolungamento dell'azione) e passano nel sangue attraverso la parete capillare (diffusione passiva).

Categorie di preparazioni parenterali

Da Farmacopea abbiamo:

- **Preparazioni iniettabili (piccolo volume).**
- **Infusioni (grandi volumi).**
- **Concentrati per preparazioni iniettabili o infusioni da diluire prima dell'uso**
Soluzioni concentrate dove si preleva e si diluisce. Permettono un dosaggio personalizzato, in quanto l'operatore preleva un certo quantitativo e lo diluisce a piacere come vuole.
- **Polveri per preparazioni iniettabili o infusioni**
Possono essere polveri come tale o liofilizzati nella maggior parte dei casi, che vengono utilizzati per preparare soluzioni estemporanee.
In generale comunque si ricorre alle polveri se l'API è instabile in soluzione nel tempo.
- **Gel per preparazioni iniettabili**
Sono preparazioni semisolide che all'atto della iniezione sono liquide mentre a temperatura corporea gelificano per formare una struttura semisolida che diventa un sistema deposito per rilascio prolungato nel tempo dell'API.
- **Impianti**
Si tratta di sistemi solidi impiantabili a livello ospedaliero che consentono il rilascio prolungato del principio attivo anche per mesi.

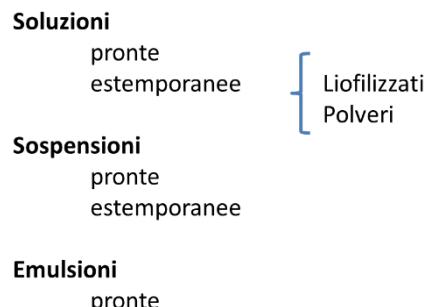
Requisito fondamentale per queste preparazioni sono (come detto anche precedentemente) la sterilità e i saggi da Farmacopea.

Caratteristiche delle preparazioni iniettabili

Le preparazioni iniettabili sono soluzioni, emulsioni o sospensioni sterili.

- Le soluzioni per preparazioni iniettabili, esaminate in condizioni di luce adatta, sono limpide e praticamente prive di particelle.

- Le emulsioni per preparazioni iniettabili non mostrano segni di separazione di fase.
- Le sospensioni per preparazioni iniettabili possono presentare un minimo sedimento che è facilmente disperso all'agitazione per dare una sospensione che rimane sufficientemente stabile per permettere di prelevare la corretta dose.



Sospensioni allestite con diversi gradi granulometrici danno profili farmacocinetici differenti (sommministrate per via intramuscolare o sottocutanea): L'importanza delle dimensioni delle particelle costante nel tempo è fondamentale in questi casi.

Le preparazioni iniettabili possono essere:

- **Preparazioni monodose**

Consistono in una unità singola da cui si preleva il contenuto e si inietta tutto (flaconcino o fiala). La maggior parte delle preparazioni iniettabili sono monodose.

Non hanno conservanti perchè è la preparazione monodose viene prodotta utilizzando un metodo di sterilizzazione finale, ovvero che la soluzione è stata sterilizzata una volta chiusa nel contenitore finale utilizzando l'autoclave (le specifiche le vedremo in “Fabbricazione industriale di farmaci”).



Le preparazioni che non possono essere sterilizzate al termine del procedimento (sono un eccezione) vengono preparate usando condizioni asettiche e possono contenere un adatto conservante antimicrobico in concentrazione appropriata.

- **Preparazioni multidose**

Come da nome da una multidose possiamo prelevare più volte e il conservante chiaramente deve esserci per forza.

Le iniezioni acquose multidose contengono un adatto antimicrobico ad una concentrazione appropriata eccetto quando la preparazione ha di per sé adeguate proprietà antimicrobiche.

Alcune specifiche sull'impiego dei conservanti antimicrobici.

- Non si può assolutamente aggiungere conservanti antimicrobici quando il volume da iniettare in una dose unica supera i 15 mL, se non diversamente giustificato (quindi mai in preparazioni infusionali).
 - Mai quando la preparazione è destinata alla somministrazione per vie dove, per ragioni mediche, non è accettabile un antimicrobico, quali quella intracisternale, epidurale, intratecale o per qualsiasi altra via che dia accesso al liquido cerebrospinale, o intra- o retrooculare.
- Tali preparazioni vengono presentate in contenitori a dose unica.

Infusioni endovenose

Definizione dalla XII Ed. della FU:

- *Le infusioni sono soluzioni acquose o emulsioni, con acqua come fase continua, sterili; esse vengono generalmente rese isotoniche con il sangue.*

In Farmacopea in base al volume si dividono in:

- **PARENTERALI A PICCOLO VOLUME**

Contenuto nominale minore o uguale a 100 mL (da non confondere con le iniettabili).

- **PARENTERALI A GRANDE VOLUME**

Contenuto nominale maggiore di 100 mL (le sacche per intenderci).

Sono principalmente destinate alla somministrazione in grande volume.

- Le infusioni non contengono alcun conservante antimicrobico aggiunto.
- Le soluzioni per infusione, esaminate in condizioni adatte di visibilità, sono limpide e praticamente esenti da particelle.
- Le emulsioni per infusione non mostrano alcuna evidenza di separazione di fase.

A seguire un esempio commerciale di una polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Un flaconcino di Herceptin da 15 ml contiene 150 mg di trastuzumab (anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato per la terapia adiuvante del tumore alla mammella).

- Gli eccipienti sono L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina diidrato di α,α -trealosio (questi primi due sono stabilizzanti, in quanto i farmaci biotecnologici sono instabili in soluzione), polisorbato 20 (tensioattivo. Essendo l'anticorpo monoclonale una macromolecola da mettere in soluzione acquosa, esso agisce da solubilizzante. Di fatto il tensioattivo fa le micelle ed è quindi un colloide di associazione che permette la solubilizzazione del trastuzumab).

Ogni flaconcino è ricostituito con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

La soluzione ricostituita di Herceptin contiene 21 mg/mL di trastuzumab con un pH pari a circa 6,0. Una eccedenza di volume pari al 4 % garantisce l'aspirazione dal flaconcino della dose programmata di 150 mg.

- Vedremo bene il significato di eccedenza di volume più avanti. In ogni caso esso tiene in considerazione la quantità di liquido che rimane adesa nel contenitore e che non si riesce ad aspirare. Ecco che qui entra in gioco il saggio della Farmacopea visto prima, quello del volume estraibile, che tiene proprio conto di ciò.

Diluizione asettica della soluzione ricostituita:

- Determinare il volume della soluzione necessaria:

$$Volume \text{ (mL)} = \frac{\text{Peso corporeo (kg)} * \text{dosaggio} \left(4 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ per la dose di carico o } 2 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ per la dose di mantenimento} \right)}{21 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ (concentrazione di soluzione ricostituita)}}$$

- Aspirare dal flaconcino la quantità di soluzione necessaria e aggiungerla nella sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9 %.
- La stabilità chimica e fisica di tale soluzione infusionale è stata dimostrata fino a 7 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigo praticamente) e successivamente per 24 ore a temperatura non superiore a 30°C.

Requisiti delle preparazioni parenterali e relativi controlli tecnologici

- **Biologici**

- Sterilità.
- Assenza di pirogeni.

- **Chimico-fisici**

- Isotonicità.
- Isoidria (inteso come stesso pH del sangue).
- Limpidezza.
- Assenza di contaminazione particellare.
- Viscosità (che non deve essere mai troppo alta).

Requisiti delle preparazioni parenterali e relativi controlli tecnologici: Sterilità

La sterilità viene assicurata mediante:

- Sterilizzazione della soluzione ripartita direttamente nei contenitori finali (avviene solitamente in autoclave).
- Tecnica di preparazione asettica ossia filtrazione sterilizzante e ripartizione asettica con lavorazione in aria sterile (vedremo nei corsi futuri le varie sfaccettature di questo punto).
- La sterilità viene assicurata nel tempo dalla presenza di opportuni agenti conservanti.

I campioni devono soddisfare il saggio di sterilità (FU XII Ed.):

- *I campioni sono inoculati su terreni di coltura indicati. Dopo un determinato periodo di incubazione non si deve osservare crescita di microorganismi.*

Requisiti delle preparazioni parenterali e relativi controlli tecnologici: Assenza di pirogeni

I pirogeni sono sostanze che provocano nel paziente un rialzo termico.

Essi differiscono in composizione ed attività a seconda della loro provenienza. Possono essere endotossine batteriche o sostanze di natura liposaccaridica derivanti da microorganismi.

I più potenti e pericolosi pirogeni sono prodotti da batteri gram- e sono liberati dopo la loro lisi.

- Il requisito dell'assenza di pirogeni è richiesto obbligatoriamente per preparazioni il cui volume da iniettare in una singola dose è \geq a 15 ml.
Per altre preparazioni iniettabili tale requisito è obbligatorio quando specificato sull'etichetta.

Test di controllo presenti in FU:

- **Saggio dei pirogeni su coniglio**
E' un test in vivo.
- **Saggio delle endotossine batteriche**
Quantifica mediante LAL test (Limulus Amebocyte Lysate) le endotossine che derivano da batteri gram-.

Le monografie delle preparazioni parenterali richiedono in alternativa i due tests.

Secondo FU il saggio per le endotossine batteriche è preferito perché si ritiene che fornisca una protezione uguale o migliore per il paziente rispetto al saggio dei pirogeni (è il saggio preferito dalla farmacopea in quanto più sicuro e più riproducibile in termini statistici).

Assenza di Pirogeni

Pirogeni: sono sostanze che provocano nel paziente un alzamento della temperatura corporea, essi differiscono in composizione ed attività a seconda della loro provenienza, possono essere endotossine batteriche o sostanze di natura liposaccaridica derivanti da microorganismi. I più potenti pirogeni sono prodotti da batteri gram- e sono liberati dopo la loro lisi.

La loro assenza è obbligatoria per preparazioni il cui volume da iniettare in una singola dose è maggiore uguale a 15 ml, mentre per altre preparazioni sempre iniettabili tale requisito è obbligatorio quando specificato sull'etichetta.

La farmacopea presenta due tipi di test:

- 1) SAGGIO DEI PIROGENI SU CONIGLIO
- 2) SAGGIO DELLE ENDOTOSSINE BATTERICHE

Le monografie delle preparazioni parenterali richiedono in alternativa i due tests. Secondo FU il saggio per le endotossine batteriche è preferito perché si ritiene che fornisca una protezione uguale o migliore per il paziente rispetto al saggio dei pirogeni.

SAGGIO DEI PIROGENI SU CONIGLIO

Lo studio consiste nell'andare ad iniettare per via endovenosa di una soluzione sterile della sostanza da esaminare in conigli e studiare l'alzarsi della temperatura, il procedimento viene descritto da Farmacopea comprese le cure per l'animale.

Il saggio descrive minuziosamente come avviene:

1. *La selezione degli animali (M ed F di almeno 1,5 kg);*
2. *Il mantenimento degli animali nello stabulario;*
3. *La scelta dei materiali (vetreria, siringhe, aghi);*
4. *La fissazione degli animali durante il test (collare morbido, libertà nei movimenti);*
5. *Selezione e posizionamento dei termometri (precisione 0,1°C, 5 cm nel retto);*

Viene determinata la temperatura iniziale facendo la media delle due letture per lo stesso coniglio a distanza di 30-40 min viene iniettata la sostanza e si misura la temperatura max fino a tre ore dall'iniezione. Registrare la temperatura di ciascun coniglio ad intervalli non superiori a 30 min, iniziando almeno 90 min prima dell'iniezione del prodotto da esaminare e continuando nelle 3 h successive l'iniezione. La differenza tra la temperatura massima e la temperatura iniziale di ciascun coniglio rappresenta la sua risposta.

Il prodotto soddisfa il saggio se l'aumento non è superiore a 1,15°C per tre conigli, mentre non è soddisfatto se supera i 2,65°C nello stesso numero di conigli.

Vengono anche esclusi dal saggio un saggio tutti i conigli che hanno una temperatura iniziale superiore a 39,8°C o inferiore a 38,0°C.

ESPRESSIONE RISULTATI

Numero di conigli	Il prodotto soddisfa al saggio se la somma delle risposte non supera	Il prodotto non soddisfa al saggio se la somma delle risposte supera
3	1,15 °C	2,65 °C
6	2,80 °C	4,30 °C
9	4,45 °C	5,95 °C
12	6,60 °C	6,60 °C

SAGGIO DELLE ENDOTOSSINE BATTERICHE

Il saggio per le endotossine è usato per rivelare o quantificare, mediante un lisato di amebociti di limulo (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*), le endotossine che derivano dai batteri gram-negativi.

Ci sono tre tecniche per questo saggio:

1. la tecnica di gelificazione, basata sulla formazione di un gel (coagulazione del lisato in presenza di endotossine);
2. la tecnica turbidimetrica, basata sullo sviluppo di torbidità dopo lo sfaldamento di un substrato endogeno;
3. la tecnica cromogena, misura la quantità di cromoforo rilasciato da un appropriato peptide cromogeno nella reazione dell'endotossina con il lisato, il cromoforo che si viene a formare viene rilevato.



Apparecchiatura

Depirogenare tutta la vetreria e gli altri apparecchi stabili al calore in una stufa ad aria calda usando un metodo convalidato (durata e la temperatura minime sono 30 min a 250°C). Se si utilizzano apparecchi di plastica, come piastre di micro-titolazione o puntali per pipette automatiche, usare apparecchi che sono esenti da endotossine rivelabili e da effetti interferenti con il saggio.

REQUISITI CHIMICO FISICI

ISOOSMIA E ISOTONIA

La membrana cellulare si comporta come una barriera semipermeabile (anche se imperfetta) per cui la soluzione che vi entra in contatto dovrebbe possedere un concentrazione tale da evitare alterazione del volume della cellula in seguito a fenomeni osmotici.

Una soluzione con la stessa concentrazione osmotica del siero si definisce **ISOOSMOTICA**.

Una soluzione isoosmotica può comunque provocare fenomeni osmotici. Esistono infatti una serie di sostanze (es. Urea, NH_4Cl , cloridrati di varie ammine, ecc.) che possono passare la membrana mediante meccanismi di trasporto attivo.

Una soluzione che esercita sulla membrana dei globuli rossi la stessa pressione osmotica del siero si dice **ISOTONICA**.

Viene determinata da farmacopea l'isotonicità:

1) abbassamento crioscopico

L'apparecchio utilizzato è quello di Beckmann la soluzione è isotonica rispetto ai globuli rossi se congela a $-0,52^\circ\text{C}$

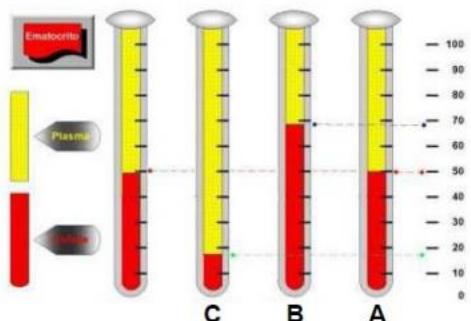
2) osmometri e microosmometri

Si possono usare microosmometri che per pressione osmotica si riempie il tubo che presenta una membrana semipermeabile e viene misurata la pressione ricavandola dalle variazioni di volume all'interno del tubo.

I risultati vengono poi confrontati con quelli della fisiologica.

3) metodi biologici

La soluzione in esame viene messa a contatto con il sangue e vado a valutare se avrà una modifica del volume occupato dagli eritrociti.



A: soluzione isotonica: volume inalterato

B: soluzione ipotonica: aumento del volume degli eritrociti (emolisi)

C: soluzione ipertonica: diminuzione del volume degli eritrociti (plasmolisi)

Per via sottocutanea l'isotonicità non è necessaria (volume = 0 < 2ml).

Per via intramuscolare l'iniezione di una soluzione non isotonica risulta dolorosa ed irritante. In casi estremi edema o necrosi del tessuto. Tuttavia, per i piccoli volumi utilizzati le alterazioni del tessuto sono di lieve entità.

Per via endovenosa una soluzione non isotonica può provocare emolisi o formazione di trombi. Per piccoli volumi l'isotonicità è preferibile ma non necessaria. Nei liquidi perfusionali l'isotonicità è importante.

È importante per una formulazione iniettabile studiarne l'isotonicità e isoosmia.

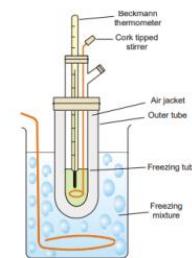
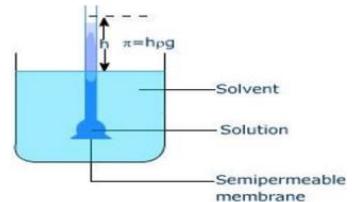


Figure 15.8
Relation between lowering of vapour-pressure and depression of freezing point.



Per *via intratecale* l'isotonia è obbligatoria

Isoidria

Il pH nelle preparazioni parenterali può influenzare:

- tollerabilità da parte dell'organismo
- stabilità e/o l'attività del principio attivo Il pH dei distretti dell'organismo in cui viene praticata una somministrazione parenterale puo' variare tra 7,2 e 7,4.

Il pH è mantenuto da sistemi tampone fisiologici:

- $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{HCO}_3^-$ - (il più importante)
- $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$

Il pH sarebbe meglio che coincida col pH del plasma ma non tutti i farmaci sono solubili a determinati pH, infatti alcuni farmaci hanno debole carattere acido o basico in soluzione si dissociano variando il pH, in altri casi variazioni del pH possono far precipitare la forma indissociata oppure risultano instabili se conservati a pH fisiologici.

Per somministrazione endovenosa le variazioni di pH sono circa tollerabili il potere tamponante del sangue consente di neutralizzare il pH acido o basico della preparazione.

Per intramuscolo non viene tamponato velocemente data la minore quantità di sangue presente e sarebbe meglio che fosse molto vicino ai parametri fisiologici.

La tollerabilità da parte dell'organismo dipende anche dalla presenza di sostanze tamponanti:

- prep. NON TAMPONATE: il pH puo' essere compreso tra 4 e 10. Dolore leggero e transitorio;
- prep. TAMPONATE: dolore persistente con rischio di lesioni dei tessuti. Necessari per principi attivi instabili (l'alternativa è di utilizzare una polvere liofilizzata che si dissolve in acqua al momento dell'uso). Nel caso di liquidi perfusionali l'uso di tamponi è da evitare mentre i piccoli volumi si possono tamponare.

È comunque fondamentale conoscere il pH della preparazione e controllare che non cambi nel tempo (stabilità).

LIMPIDEZZA CONTAMINAZIONE PARTICELLARE

Anche l'aria del locale dove si preparano le formulazioni deve essere sterile e devono essere adottate procedure antisettiche non solo nei confronti di patogeni ma anche per le particelle.

Le soluzioni per uso parenterale devono essere limpide ed esenti da particelle.

Le possibili fonti di contaminazione particellare possono essere:

- materie prime
- aria
- personale
- contenitori
- macchine

Saggio della contaminazione particellare (assenza di particelle estranee) da farmacopea:

- particelle visibili ($d > 50$ micron)
- particelle non visibili

Particelle visibili ($d > 50$ micron): SPERLATURA

Il tavolo per la sperlatura manuale da banco è composto da una struttura metallica, supportata da quattro piedi di appoggio. Il piano di lavoro è composto da un piano rivestito con pannelli verticali di colore bianco e nero. L'illuminamento minimo sul piano di sperlatura è di 2000 lux. L'operatore le capovolge manualmente e le osserva (eventualmente con lente di ingrandimento).

Sperlatura semiautomatica: le fiale vengono trasportate fino alla stazione di controllo e fatte ruotare davanti all'operatore, che le osserva. I campioni rifiutati cadono in una botola azionata dall'operatore con un pulsante.

Sperlatrici automatiche: i campioni sono analizzati da un sistema ottico di controllo inserito all'interno della macchina.

PARTICELLE NON VISIBILI

Conta particellare per intercettazione di un raggio luminoso

Si effettua su un numero di campioni variabili a seconda del volume nominale. Si determina, con uno degli strumenti già visti per la determinazione delle dimensioni delle polveri (es diffrattometro laser), le dimensioni ed il numero di particelle presenti nel campione, dopo che è stato estratto dal contenitore. I limiti ammessi variano del volume nominale del campione.

Saggio 1.A. Soluzioni per infusione endovenosa o soluzioni per preparazioni iniettabili fornite in contenitori con un contenuto nominale maggiore di 100 ml. La preparazione soddisfa al saggio se il numero medio delle particelle presenti nelle unità in esame non supera, per millilitro, 25 di dimensione uguale o maggiore di 10 μm e 3 di dimensione uguale o maggiore di 25 μm .

Saggio 1.B. Soluzioni per infusione endovenosa o soluzioni per preparazioni iniettabili fornite in contenitori con un contenuto nominale inferiore a 100 ml. La preparazione soddisfa al saggio se il numero medio delle particelle presenti nell'unità in esame non supera, per contenitore, 6000 di dimensione uguale o maggiore di 10 μm e 600 di dimensione uguale o maggiore di 25 μm .

Conta particellare al microscopio

Si filtrano (filtro con pori inferiori a 1 micron) i campioni da esaminare (numero di campioni variabili a seconda del volume nominale). Si asciuga il filtro e si analizza con microscopio binoculare, contando le particelle presenti sul filtro (mediante reticolo circolare presente in FU) e suddividendole in due classi. Il numero di particelle non corrisponde al

Saggio 2.A.

Soluzioni per infusione endovenosa o soluzioni per preparazioni iniettabili fornite in contenitori con un contenuto nominale maggiore di 100 ml.

La preparazione soddisfa al saggio se il numero medio delle particelle presenti nelle unità in esame non supera, per millilitro, 12 di dimensione uguale o maggiore di 10 μm e 2 di dimensione uguale o maggiore di 25 μm .

Saggio 2.B.

Soluzioni per infusione endovenosa o soluzioni per preparazioni iniettabili fornite in contenitori con un contenuto nominale inferiore a 100 ml.

La preparazione soddisfa al saggio se il numero medio delle particelle presenti nelle unità in esame non supera, per contenitore, 3000 di dimensione uguale o maggiore di 10 μm e 300 di dimensione uguale o maggiore di 25 μm .

saggio precedente perché è più limitata come analisi.

I risultati ottenuti nell'esame per la contaminazione particellare di una singola unità o di un gruppo di unità non possono essere estrapolati con certezza ad altre unità che rimangono non esaminate. Così, si devono sviluppare piani di campionamento statisticamente validi se bisogna trarre dai dati osservati conclusioni certe per caratterizzare il livello di contaminazione particellare in un grande gruppo di unità.

Per quanto riguarda i saggi tecnologici, la FU XII Ed riporta anche:

- Contenuto dell'API .
- Volume estraibile: I contenitori sono riempiti con un volume sufficiente a consentire la somministrazione del volume nominale dichiarato in etichetta. La conformità è assicurata dal riempimento con un volume maggiore (sovradosaggio). Nel caso delle preparazioni monodose, il sovradosaggio non deve comportare rischio per il paziente. Per questo varia a seconda delle caratteristiche del prodotto (tipo di liquido e capacità nominale).

SAGGIO PER IL VOLUME ESTRAIBILE DELLE PREPARAZIONI PARENTERALI

Devo poter andare a prelevare un volume preciso della dose quindi il contenitore deve essere sovradosato e la aggiunta dipende dal tipo di sostanza se è acquosa o oleosa(che sarà maggiore).

Il metodo per eseguire il saggio varia a seconda del tipo di preparazione. Come esempio:

CONTENITORI MONODOSE

Scgliere un contenitore se il volume nominale è di 10 ml o più, tre contenitori se il volume nominale è di 3 ml o meno di 10 ml o cinque contenitori se il volume nominale è di 3 ml o meno. Prelevare singolarmente il contenuto totale di ciascun contenitore scelto con una siringa ipodermica asciutta di capacità non superiore a tre volte il volume da misurare e munita di un ago di calibro 21 e di lunghezza non inferiore a 2,5 cm. Espellere tutte le bolle d'aria dalla siringa e dall'ago, poi travasare il contenuto della siringa, senza vuotare l'ago, in un cilindro normalizzato asciutto (graduato per contenere piuttosto che rilasciare i volumi indicati) di dimensione tale che il volume da misurare occupi almeno il 40 per cento del suo volume graduato. Il volume del contenuto in millilitri può anche essere calcolato come la massa in grammi divisa per la densità.

Per contenitori con un volume nominale di 2 ml o meno, i contenuti di un numero sufficiente di contenitori possono essere riuniti per ottenere il volume richiesto per la misura purché per ciascun contenitore venga usata una singola siringa con ago. I contenuti di contenitori da 10 ml o più si possono determinare aprendo i contenitori e vuotando i contenuti direttamente nel cilindro graduato o nel becher tarato.

Il volume non è inferiore al volume nominale nel caso di contenitori esaminati singolarmente o, nel caso di contenitori con un volume nominale di 2 ml o meno, non è inferiore alla somma dei volumi nominali dei contenitori considerati insieme.

FORMULAZIONE DELLE PREPARAZIONI INIETTABILI

Veicoli per preparazioni parenterali

- Acqua per preparazioni iniettabili (F.U. XII): sterile e apirogena.
- Per preparazioni fino a 10 ml si possono addizionare liquidi polari quali glicerolo, glicole propilenico, etanolo, etc.
- Olio per preparazioni iniettabili (F.U. XII) Sono olii grassi di origine vegetale. Oltre ad avere le caratteristiche riportate nelle monografie dei singoli olii, gli olii per preparazioni iniettabili devono corrispondere ai seguenti saggi: indice di acidità, indice dei perossidi e contenuto di acqua.

Sostanze coadiuvanti

Agenti solubilizzanti

Gli approcci comunemente seguiti per aumentare la solubilità del principio attivo nel veicolo comprendono:

- Co-solventi
- Tensioattivi
- Agenti complessanti
- Salificazione
- Tamponamento pH
- Sistemi dispersi (microemulsioni)

CO-SOLVENTI

I co-solventi sono gli stessi per uso orale(glicole propilenico, glicerina, etanolo...) ma solo per soluzioni fino a 10 ml.

Per preparazioni fino a 10 ml si possono addizionare liquidi polari come:

- Glicerolo
- Glicole propilenico (steril. in autoclave, proprietà battericide)
- Etanolo (15-30%)
- Alcool benzilico (1-10% in veicolo oleoso, attività batteriostatica e anestetica)
- PEG a basso PM (300 o 400)

Viene molto usato l'alcool benzilico che ha attività batteriostatica ed è anche anestetico riducendo il dolore.

Il co-solvente, una volta diluito col sangue, potrebbe andare a modificare la solubilità del principio attivo e che potrebbe precipitare causando trombi se è un endovenosa e mentre nell'intramuscolo diminuisce la biodisponibilità del principio.

Gli oli utilizzati da monografia della farmacopea sono di solito da origine vegetale e devono rispondere a deversi saggi indice di acidità, indice dei perossidi e indice di quantità di acqua.

Nelle iniezioni intramuscolo una formulazione con veicolo completamente acquoso questa si diffonderà in base alla legge di Fick e l'allontanamento è veloce, con possibile riprecipitazione per via della dispersione del co-solvente.

Se è oleosa, l'olio si andrà a distribuire all'interno della fascia muscolare, formando delle goccioline, il principio attivo dovrà ripartirsi nel fluido biologico per poi diffondere fino ai capillari con rilascio più lento della acquosa.

Assorbimento di farmaci in soluzione oleose per i.m.

MODITEN DEPOT

BRISTOL-MYERS SQUIBB SpA

PRINCIPIO ATTIVO:

Flufenazina decanoato → Solubilità in acqua: 1 ppm

ECCIPENTI:

Alcool benzilico e olio di sesamo.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA:

Psicolettici. Antipsicotici

L'assorbimento del principio attivo è legato alla sua idrolisi che avviene all'interfaccia delle goccioline della soluzione oleosa. Quindi l'idrolisi dell'estere per dare il suo alcool solubile dipende dal grado di dispersione e dall'area superficiale delle goccioline.

Disperdendo le goccioline al sito di iniezione si può avere sovradosaggio con effetti tossici. Per es. in seguito a esercizio fisico o frizione sul sito di applicazione aumenta l'irrorazione del sangue con una maggiore rimozione del farmaco dal sito di somministrazione.

Tensioattivi (solubilizzanti, sospendenti, emulsionanti, stabilizzanti...)

- Sorbitan monoleato (Span® 80)
- Polisorbato 80 (Tween® 80)
- Polisorbato 20 (Tween® 20)

Svolgono una serie di importanti funzioni, non ultima la stabilizzazione delle proteine prevenendone l'aggregazione all'interfaccia

- Lecitina (nutrizione parenterale; liposomi)
- Polossameri (Pluronics®) (emulsioni i.v.; formulazioni proteiche; incompatibilità con parabeni e fenolo)
- Cremophor EL (PEG estere)

Agenti complessanti

- Idrossipropil-β-ciclodestrina. Es. Itraconazole® della Janssen

- Polivinilpirrolidone (generalmente compatibile, forma complessi con numerosi farmaci)
- Amminoacidi (arginina, lisina, istidina) Es: Diazepam contenente un tensioattivo come solubilizzante.

Agenti tamponanti

La scelta del sistema tampone può essere critica per la stabilità del principio attivo. I tamponi comunemente impiegati sono acetato, citrato e fosfato.

Antiossidanti

Le linee guida invitano all'impiego solo qualora sia inevitabile (in tal caso l'addizione dell'antiossidanti alla formulazione va opportunamente giustificata e supportata da dati sperimentali), vengono usati principalmente per oli e principi attivi sensibili al ossidazione.

- Agenti antiossidanti - veri e propri: Vit C (0,01-0,1%)(solubile in acqua), E (0,001-0,05%)(solubile in olio), BHA e BHT(iv: 0,03%; im: 0,0002-0,002%)(solubile in olio).
- Agenti riducenti - a più basso potenziale redox del p.a. Solfiti, bisolfiti e metabisolfiti (0,01-0,1%) sono i più impiegati.
- Agenti chelanti - ad azione sinergica (EDTA Na).

Isotonicizzanti

Soluzione fisiologica (NaCl 0,9%), destrosio, mannitolo

Crio/lioprotettori

Nelle polveri liofilizzate proteggere principio attivo durante liofilizzazione. I supporti per polveri liofilizzate comunemente impiegati sono lattosio, glicocolla e mannitolo.

Conservanti

Obbligatori nelle preparazioni multidose, il loro impiego è scoraggiato in caso di preparazioni monodose ma consentito da EP e BP in caso di preparazione asettica, fatta eccezione per volumi superiori a 15 ml. L'uso di conservanti in preparazioni iniettabili destinate a venire a contatto con il liquido cerebrospinale è vietato sia dalla EP e la BP.

- Il più impiegato è l'alcool benzilico (1-2%) (attività anestetica locale; problemi nei liofilizzati a causa della sua elevata volatilità)
- I parabeni, l'acido benzoico ed il clorocresolo (0,1%) sono ugualmente frequenti
- Timerosal nei vaccini (datato)
- Cosolventi: etanolo (>10%), glicerolo (10-20%) e glicole propilenico (15-30%) contribuiscono all'azione antimicrobica.

Altri additivi

Es: zinco e protamina addizionati all'insulina per la stabilizzazione della forma esamerica e il prolungamento della durata d'azione.

Esempi di effetti di alcune formulazioni a base di insulina

L'insulina è il classico esempio di quanto può essere ottenuto modificando le proprietà del farmaco e la formulazione. Per es. la modifica della cristallinità dell'insulina consente di controllarne la solubilità, l'onset e la durata dell'attività.

L'insulina da sola ha pH acido onset abbastanza breve 30 min- 1 ora e durata al massimo di 8 ore, stressa cosa se tamponata.

Si è cercato di andare a modificare la sua durata di azione complessandola con la protamina, piccola proteina nucleare ricca di arginina e zinco portando alla formazione di un complesso con pH neutro, non abbiamo più una soluzione ma delle particelle solide di forma amorfica che si solubilizzano velocemente e dei cristalli che si solubilizzano più lentamente, portando un inizio d'azione ritardato e una durata molto lunga.

sono state fatte varie combinazioni per trovare la giusta via di mezzo:

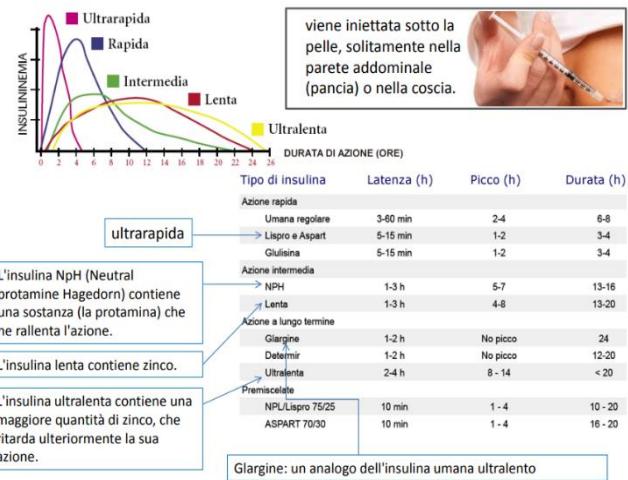
Semilenta: sono tutte particelle amorfhe e si iniziano a solubilizzare subito.

Ultralenta: sono tutti cristalli quindi la solubilizzazione molto lenta.

Lenta: combinazione del 30% di particelle amorfhe e 70% cristalli e abbiamo risultati intermedi.

Bifasica: formata da una porzione in soluzione e una porzione in sospensione

Preparazione	pH	Tampone	Descrizione	Inizio azione (ore)	Durata (ore)
Insulina iniett.	3,0-3,5	-	Soluzione	~0,5-1	6-8
Insulina iniett. neutra	6,6-7,7	Acetato	Soluzione	~0,5-1	6-9
Protamina zinco	6,9-7,4	Fosfato	Particelle amorse; cristalli a bacchetta	~5-7	36
Globina zinco	3,0-3,5	-	Soluzione	~2	18-24
Isofano	7,1-7,4	Fosfato	Cristalli a bacchetta (lunghe ca, 20 µm)	~2	28
Zinco sospensione (amorfa "semilenta")	7,0-7,5	Acetato	Particelle amorse (diametro 2 µm)	~1	12-16
Zinco sospensione (crystallina "ultralenta")	7,0-7,5	Acetato	Cristalli romboedrici (circa 20 µm)	~5-7	36
Zinco sospensione "lenta"	7,0-7,5	Acetato	Particelle amorse (30%) Cristalli romboedrici (70%)	~2	24
Bifasica	6,6-7,2	Acetato	Insulina in soluz. (25%) Cristalli romboedrici	~1	18-22



Emulsioni di grassi per uso endovenoso (Olio in acqua)

Scopo: fornire grandi quantità di energia in un piccolo volume di liquido isotonicico fornendo all'organismo acidi grassi essenziali e trigliceridi, utilizzato per pazienti che si possono nutrire. Es. Intralipid®, Lipofundim®, Lipiphysan® che contengono oli vegetali come olio di semi di cotone, olio di soia, olio di semi di cartamo.

Come emulsionanti si usano i fosfolipidi (es. Lecitine) e l'isotonicità viene mantenuta aggiungendo sorbitolo, xilitolo e glicerina.

L'Intralipid è anche **usato come veicolo** per la somministrazione endovenosa di farmaci, es. diazepam, come alternativa alla loro solubilizzazione in sistemi micellari di tensioattivi non ionici come il Cremophor EL.

Importante: I GLOBULI DELLA FASE DISPERSA DEVONO RIMANERE PICCOLI VA SAGGIATA LA DIMENSIONE (meglio se < a 3 µm).

PREPARAZIONI PER APPLICAZIONE CUTANEA

Quando si parla di preparazioni per applicazione cutanea si intendono tutte quelle preparazioni che vengono prevalentemente applicate sulla pelle, sul cuoio capelluto o eventualmente sulle mucose per frizione o spalmandole sulla superficie della pelle.

Quando si parla dell'utilizzo di queste preparazioni si devono distinguere due diversi usi:

- uso **esterno**: applicazione solo sulla pelle;
- uso **topico**: ci si riferisce sia alle preparazioni che agiscono sulla pelle sia a quelle che vengono applicate sulle mucose (buccale, vaginale, oftalmica, uretrale, congiuntivale...).

Queste preparazioni possono essere suddivise in base al loro stato fisico:

- Forme **liquide**: soluzioni, emulsioni A/O e A/O, suspensioni.
- Forme **semisolide**: unguenti, creme O/A e A/O, geli e paste.
- Forme **solide**: polveri aspersorie (hanno le stesse caratteristiche delle polveri ma devono essere molto fini, dunque micronizzate; un esempio è il talco che viene applicato sulla pelle, è una polvere impalpabile, quando viene spalmato sulla pelle non crea abrasione), cerotti (transdermici, medicati e cutanei).

Funzioni principali delle preparazioni

- **Azione protettiva**: un esempio sono tutti i filtri solari, agiscono a livello superficiale, fungono da schermo contro le radiazioni UV, oppure possono servire da protezione della pelle soprattutto se la cute è lesa;
- **Azione emolliente**: in questo caso lo scopo principale è idratare la superficie della pelle, in particolare lo strato corneo. Questa idratazione cutanea ridà elasticità alla pelle, da qui deriva il termine emolliente.
- **Azione locale**: il principio attivo viene rilasciato sulla pelle per avere un effetto locale, in particolare agirà o sulla superficie o negli strati immediatamente sotto al sito di applicazione.
- **Azione regionale/sistemica**: il farmaco in questo caso viene rilasciato ancora più in profondità per arrivare al derma, agirà quindi in esso dove sono presenti i capillari, si verifica un assorbimento del principio attivo e non più un'azione locale. Possiamo avere o un'azione regionale (un assorbimento dove la localizzazione del principio attivo rimane circoscritta, di cui un esempio sono gli antidolorifici o gli antireumatici, il cui target non è la pelle ma hanno come obiettivo quello di attraversarla per poi agire nella zona dolorosa al di sotto del punto di applicazione) oppure un'azione sistemica (l'assorbimento diventa ancora più importante, questa si ottiene solo con i cerotti transdermici, un esempio sono quelli per l'ipertensione o per il trattamento ormonale).

Tendenzialmente, quindi, con una preparazione semisolida si ottiene un effetto perlopiù locale, al limite si riesce ad ottenere un effetto regionale, ma non di più.

È possibile che il principio attivo, per le sue caratteristiche o per il tipo di formulazione, raggiunga i capillari nel derma e possa essere assorbito. La biodisponibilità di un principio attivo da una preparazione semisolida varia dall'1 al 15% della quantità che viene applicata sulla pelle, quindi l'assorbimento è un effetto secondario

dell'applicazione cutanea e non l'obiettivo principale. Se si vuole che vada in circolo si deve utilizzare un cerotto transdermico.

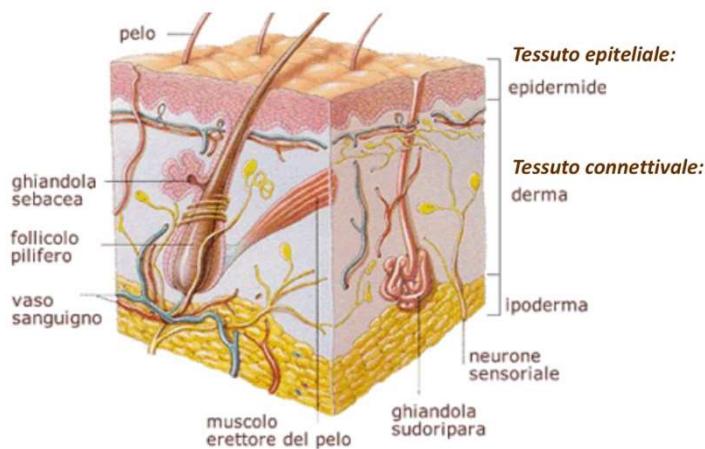
Categorie terapeutiche più comuni somministrate con questa via

Azione locale

- Antinfiammatori (Voltaren, Feldene, Diclorem gel)
- Antibatterici (Gentalyn, Citrazin, Cicatrene)
- Antivirali (Zovirax)
- Antimicotici (Pevaryl, Canesten)
- Anestetici (Xylocaina unguento)

Anche tutte le preparazioni cosmetiche, sia da giorno sia da notte agiscono prettamente a livello dell'idratazione cutanea.

Struttura della cute

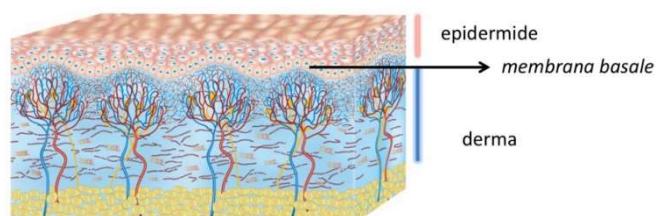


La pelle è un vero e proprio organo, diviso in due tipi di tessuti:

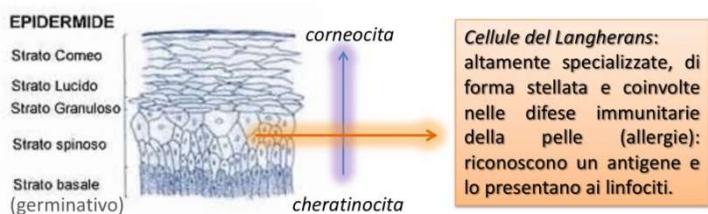
- Tessuto epiteliale: costituito dall'**epidermide**, non contiene capillari, ma è attraversato dagli annessi cutanei, cioè i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare e le ghiandole sebacee.
- Tessuto connettivale: **derma** più **ipoderma**, quest'ultimo è uno strato adiposo ricco di trigliceridi che agisce da riserva energetica dell'organismo e svolge funzione di termoregolazione del corpo.

L'epidermide è quella a cui siamo maggiormente interessati; è uno strato separato dal derma da una membrana basale che è ancorata al derma con delle fibrille di collagene.

È un epitelio **pluristratificato** e **cheratinizzato**, ricco quindi di cheratina che è una proteina idrofila. Ha uno spessore variabile che va dai 70 ai 120 micron, dipende dai diversi punti del corpo. Questo piccolo spessore, in media di 100 micron, è suddiviso in cinque strati: lo strato corneo (è il più esterno), lo strato lucido, lo strato granuloso, lo strato spinoso e lo strato basale.



Epidermide: epitelio pavimentoso pluristratificato e cheratinizzato, di spessore variabile tra 70 e 120 µm, privo di ghiandole e vasi sanguigni.



Cellule del Langerhans: altamente specializzate, di forma stellata e coinvolte nelle difese immunitarie della pelle (allergie): riconoscono un antigene e lo presentano ai linfociti.

Nello strato basale, quello germinativo, si trovano i cheratinociti che man mano si differenziano, salendo verso l'alto, per diventare corneociti cioè cellule morte; durante questa migrazione le cellule di partenza perdono il nucleo e gli organelli cellulari per cui ci si ritrova con uno strato corneo costituito da cellule morte.

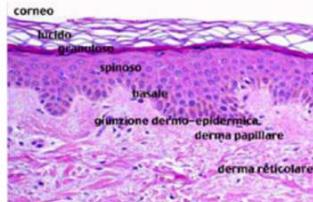
Nello strato spinoso si trovano altre cellule importanti, le *cellule del Langherans* per le difese immunitarie e nello strato germinativo si trovano i melanociti, cellule che producono la melanina che ci protegge dalle radiazioni UV, queste a differenza dei cheratinociti non si differenziano.

Strato corneo

È importante conoscere la composizione dello strato corneo perché una preparazione, che sia liquida o semisolida, viene applicata su questo strato. È sottilissimo, in un range che va da 10-20 micron, è formato da una ventina di strati di corneociti strettamente impaccati; essendo cellule morte hanno pochissimi lipidi e sono ricche di cheratina. Queste cellule morte sono immerse in una matrice extracellulare costituita da strati alternati lipofili ed idrofili molto compatti.

Questa struttura agisce da barriera, impedisce che i liquidi corporei escano all'esterno, funziona anche da barriera per qualsiasi sostanza che deve passare la pelle. Data la sua composizione, è una barriera sia per i farmaci lipofili che per quelli idrofili.

Se si confronta la composizione dello stato corneo, rispetto all'intera cute, si vede come nello strato corneo ci sia una composizione di proteine (cheratina) che varia tra il 75 e l'85%, maggiore quindi rispetto alla cute in toto, ma anche una quantità elevata di lipidi, invece in questo strato è presente molta poca acqua rispetto agli strati inferiori.



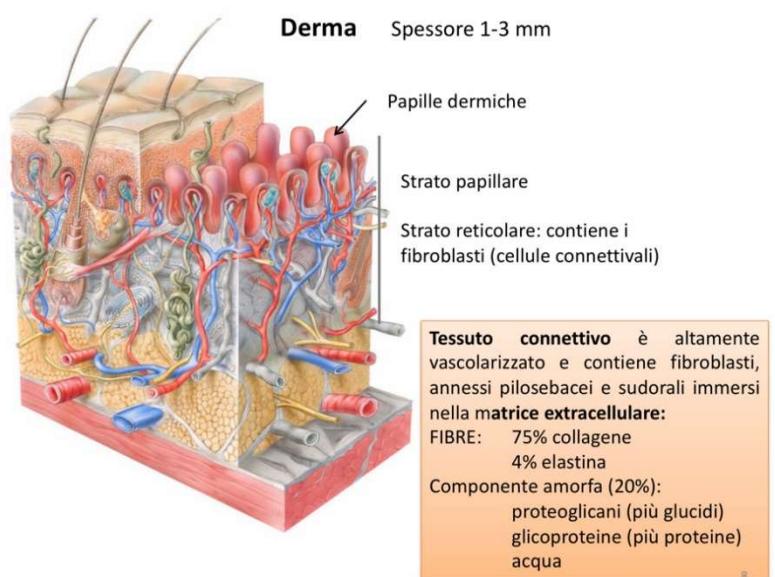
Spessore variabile da 10-20 µm:
15-20 strati di corneociti, ricchi di cheratina e poveri di lipidi, immersi in una matrice extracellulare costituita di strati idrofili e lipofili (doppio strato o lamellare) compatti.

Effetto barriera sia verso l'uscita di liquidi dall'organismo che verso l'ingresso di sostanze sia idrofliche che idrofobiche.

	%	Strato corneo	Intera cute	Organismo
cheratina ←	Proteine	75-85	20-27	19
>40% ceramidi ←	Lipidi	5-15	2-3	19
	Acqua	15-20	67-70	55

Derma

Il derma è molto più spesso, siamo nell'ordine dei millimetri. Nella parte superiore abbiamo le papille dermiche, ma la parte più interessante è costituita dal tessuto connettivale in cui si trovano tutti gli annessi cutanei e i fibroblasti (cellule connettivali) immersi in una matrice extracellulare la cui composizione è peculiare. È costituita da fibre che ne rappresentano circa l'80%, di queste il 75% sono di collagene e un 4% di elastina. Poi si ha una componente amorfa che è il restante 20% costituita da acqua e macromolecole quali:



- Proteoglicani: costituiti sia da una porzione proteica, sia da una porzione glucidica; sono quelli che vengono chiamati glicosamminoglicani, o mucopolisaccaridi, un esempio è l'acido ialuronico o il condroitin-solfato.
- Glicoproteine: la parte glucidica è più piccola e prevale la porzione proteica.

Annessi cutanei

Sono importanti perché:

- le ghiandole pilosebacee secernono il sebo;
- le ghiandole sudoripare secernono una sostanza acquosa fondamentale per la termoregolazione; dunque, per la traspirazione della pelle (*perspiratio insensibilis*); questa ha un carattere debolmente acido, pH di 5.5 ma può variare nelle varie parti del corpo.
Si vede come quindi, sulla pelle, è presente quel che definiamo ***film idro-acido lipidico***.
- Unglie: possono essere sede di numerose patologie, in particolare infezioni di batteri, funghi (onicomicosi); ne deriva che le unghie possono essere sede di applicazione di prodotti dermatologici, tendenzialmente semi-solidi (adesso si utilizzano anche degli smalti di tipo terapeutico). Nonostante le unghie siano un tessuto estremamente rigido, e sicuramente più idrofobico rispetto alla pelle, sono in grado di assorbire.

Regioni bersaglio dei preparati dermatologici

Quando noi progettiamo una formulazione per uso cutaneo dobbiamo distinguere dove vogliamo che agisca:

1. La superficie della pelle: protezione da UV o punture di insetti;
2. Lo strato corneo: come idratante oppure ad azione cheratolitica;
3. Le ghiandole cutanee e i follicoli piliferi: esistono medicinali antitranspiranti, depilatori, cheratolitici, antimicotici e antibatterici.
4. Lo strato vivente dell'epidermide: ci si riferisce a quegli strati più idrofili della pelle, sotto lo strato corneo, che vogliamo che il principio attivo attraversi (antinfiammatori, antistaminici, anestetici);
5. Il derma: in questo caso prevalentemente antinfiammatori per svolgere un'azione regionale.

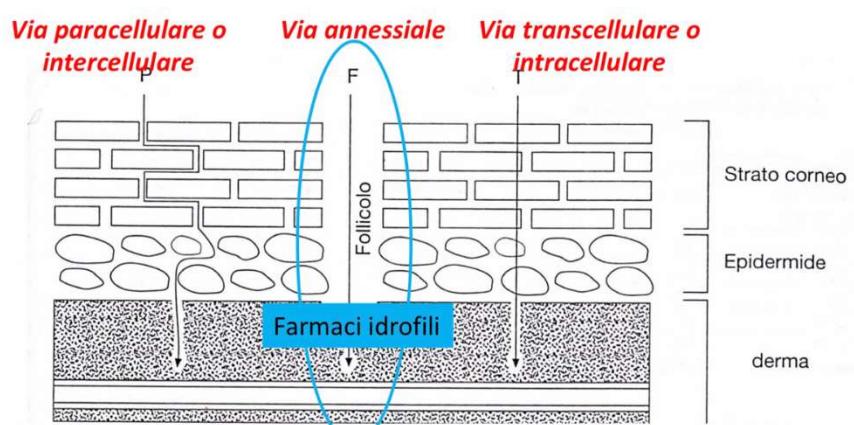
Assorbimento di farmaci attraverso la pelle: assorbimento percutaneo dei farmaci

Si è detto che lo strato corneo, per la sua composizione peculiare rappresenta una barriera, essendo questo costituito da cellule morte, l'unico tipo di trasporto che si può verificare è la diffusione passiva, non esiste alcun tipo di trasporto attivo a differenza di tutte le mucose che invece possiedono sistemi di questo tipo.

Le vie di passaggio per un farmaco

sono tre:

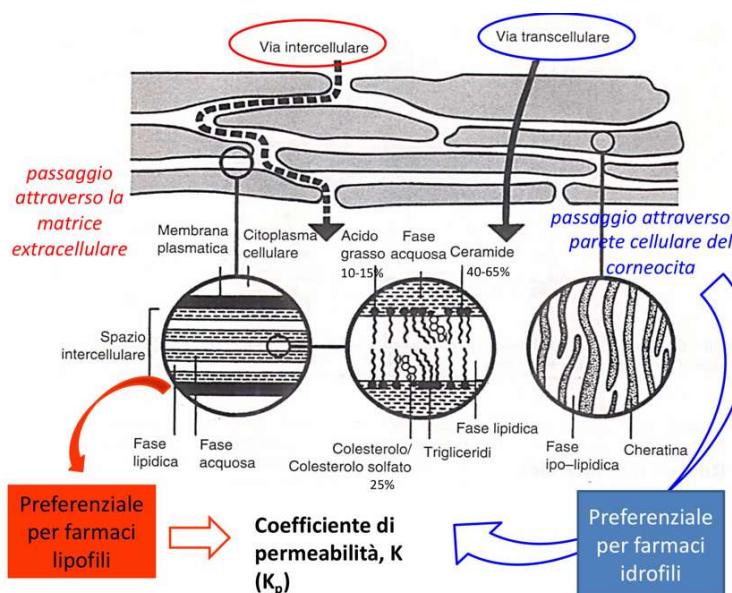
- **Via annessiale**: un principio attivo passerà lungo il dotto dei follicoli piliferi o delle ghiandole pilosebacee. Questi canali hanno una composizione prevalentemente idrofila, ne consegue che questa via è riservata solo a farmaci idrofili. Questi



annessi rappresentano però una piccolissima percentuale della cute (0.1%) quindi un assorbimento attraverso questa via è molto trascurabile in termini quantitativi.

Delimitando una zona di applicazione l'assorbimento è quindi molto basso. Diventa più importante solo quando si utilizza una tecnica che si chiama **ionoforesi**, tecnica che si serve dell'applicazione di un debolissimo campo elettrico che facilita il passaggio di principi attivi idrofili attraverso questa via; nel concreto vengono applicati sulla pelle degli elettrodi che creano un campo elettrico molto debole (sfrutta lo stesso principio dell'elettro-depilazione).

- **Via paracellulare o intercellulare:** il farmaco passa tra le cellule, in particolare attraverso la matrice extracellulare.
- **Via transcellulare o intracellulare:** il farmaco passa attraverso le cellule che sono in questo caso prevalentemente i corneociti.



Si osserva adesso un ingrandimento dello strato corneo: le cellule presenti sono appunto i corneociti, le cellule morte, nella via intercellulare si ha un passaggio in mezzo nella matrice extracellulare.

Dall'ingrandimento della matrice (primo cerchio in foto), si vede come siano presenti strati alternati idrofili e lipofili compatti (una struttura lamellare) tra un corneocita e l'altro.

Se si va a ingrandire ulteriormente la composizione lipidica (secondo cerchio), si vedono quali sono effettivamente i componenti lipofili che ci sono, cioè acidi grassi (10-15%), ceramidi (fino a un 65%), colesterolo, colesterolo sulfato, trigliceridi. Si capisce come, è sì vero che la matrice extracellulare abbia strati idrofili, ma alternati ha degli strati che sono estremamente lipofili; quindi, questa via intercellulare è preferenziale per farmaci lipofili; un farmaco idrofilo difficilmente da solo diffonderà attraverso questa via. La diffusione dei farmaci lipofili per questa via avviene in funzione del coefficiente di permeabilità (K_p).

Se si va a guardare la via transcellulare, si è detto che questa avviene attraverso le cellule povere di lipidi e ricche di cheratina, quindi saranno i farmaci idrofili, più affini per via delle loro caratteristiche chimiche, ad attraversare più facilmente questa via; anche questa diffusione avverrà in funzione del coefficiente di permeabilità.

L'equazione che spiega la diffusione passiva sappiamo essere la prima legge di Fick che dice che il flusso è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione; tanto maggiore sarà la concentrazione, tanto maggiore sarà il flusso attraverso uno strato di un determinato spessore; il segno meno nella formula sta ad indicare il fatto che si verifichi una diminuzione di concentrazione, quindi un passaggio da una zona ad alta concentrazione ad una a minor concentrazione.

L'equazione che regola la diffusione passiva è la **prima legge di Fick** sulla diffusione (steady state):

$$J = \frac{dm}{dt} = - D \frac{dc}{dx}$$

Questa legge però non si adatta perfettamente al passaggio attraverso la pelle; è valida solo per la diffusione di sostanze in **materiali isotropici** cioè che hanno le stesse caratteristiche strutturali e di composizione e quindi, diffondono in maniera uguale in tutte le direzioni. La pelle non può essere definita un substrato omogeneo, dunque per descrivere meglio il passaggio attraverso la pelle questa legge è stata modificata da Higuchi che l'ha adattata alla via trans-epidermica:

Una variante della prima legge di Fick che è stata modificata da Higuchi per meglio adattarla alla via trans-epidermica descrive il trasporto steady state attraverso la pelle:

$$J = \frac{dm}{dt} = - D A P \frac{(C_d - C_r)}{h} \rightarrow C_v$$

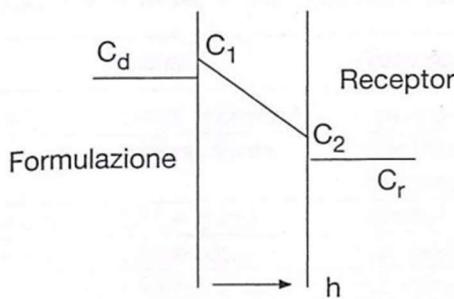
- **dm/dt** rappresenta la velocità con cui varia la quantità m di permeante da una parte della membrana in funzione del tempo e quindi la velocità con cui avviene l'assorbimento.
- **D** è il coefficiente di diffusione (in cm^2/s) ed è una costante per un dato soluto ed una data barriera a temperatura costante: D può essere definito come la quantità di permeante che diffonde attraverso l'unità di superficie della membrana nell'unità di tempo quando il gradiente di concentrazione è pari all'unità (assumendo $P=1$ e $h=1$).
- **A** è l'area della membrana interessata al processo di trasporto.
- **P** è il coefficiente di ripartizione del farmaco tra fase lipidica (membrana) e fase acquosa bagnante la membrana.
- **C_d** e **C_r** sono le concentrazioni della specie trasportata da una parte (Cd) all'altra (Cr) della membrana (donor e receptor).
- **h** è lo spessore della membrana interessata al processo di trasporto.

Se pensiamo che il principio attivo che diffonde attraverso questo primo stato non si accumula al di sotto dello strato corneo ma continua a diffondere, siamo in condizioni di stato stazionario (**steady state**), quindi la concentrazione nel compartimento ricevente si può considerare trascurabile. Il flusso dipenderà semplicemente dalla concentrazione del farmaco nel compartimento donatore e cioè dalla concentrazione di farmaco nel veicolo (**C_v**).

Interpretazione:

Supponiamo che lo spessore centrale sia lo stato corneo, si applica la formulazione nel compartimento donatore e se ne ha una determinata concentrazione, dall'altra parte invece sono presenti gli strati sottostanti più idrofili; quello che avviene è una diffusione attraverso la membrana. Il principio attivo si dovrà accumulare sulla membrana per poter diffondere.

➤ **Stadio di ripartizione tra membrana_tessuti e liquidi sottostanti di natura idrofila): diffusione attraverso la membrana**



$$J = \frac{dm}{dt} = - D A P \frac{C_v}{h}$$

Dallo schema si vede come la concentrazione C_1 non ce la fa a corrispondere direttamente alla concentrazione del compartimento donatore, questo perché nel punto di applicazione devo avere un accumulo affinché si crei un gradiente di concentrazione per la diffusione del farmaco.

Diffonderà in funzione dell'equazione di Higuchi per poi arrivare nel compartimento ricevente, se si è allo steady state pian piano la sua concentrazione diminuirà perché diffonderà negli strati inferiori.

Passato lo strato corneo il farmaco potrebbe continuare a diffondere sempre per diffusione passiva attraverso gli strati più idrofili dell'epidermide, in questo caso possono accadere vari fenomeni, ad esempio il principio attivo potrebbe essere metabolizzato, oppure se si aveva un profarmaco questo potrebbe essere attivato, oppure potrebbe essere degradato.

Il suo passaggio diffusionale attraverso tutti questi strati è estremamente legato al suo coefficiente di ripartizione.

Pensiamo ad un farmaco lipofilo, questo riesce a passare lo strato corneo (via intercellulare), ma la sua barriera è rappresentata dagli strati idrofili, è qui che il suo passaggio diffusionale sarà molto più lento. Viceversa, se si pensa ad un farmaco idrofilo, per questo la barriera principale è rappresentata dallo strato corneo.

Le proprietà barriera dipendono quindi tantissimo dal $\log P$ del principio attivo in questione che si va a formulare all'interno del veicolo.

Essendo la pelle una struttura complessa, se si volesse andare a quantificare il flusso di principio attivo, risulterebbe impossibile identificare separatamente il valore di D , di P , in funzione dello spessore dello strato che stiamo analizzando per cui, quando si ha a che fare con barriere biologiche molto complesse, questi parametri non si calcolano separatamente ma si calcola il coefficiente di permeabilità dato da:

$$K = PD/h$$

questo accumula insieme il valore del coefficiente di ripartizione, il coefficiente di diffusione e lo spessore dello strato diffusionale.

Se si sostituisce all'interno dell'equazione di Higuchi in condizioni di stato stazionario, l'equazione si semplifica ulteriormente:

$$J = K(C_d - C_r) = K C_v$$

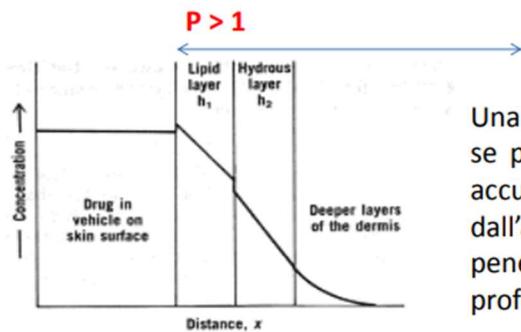


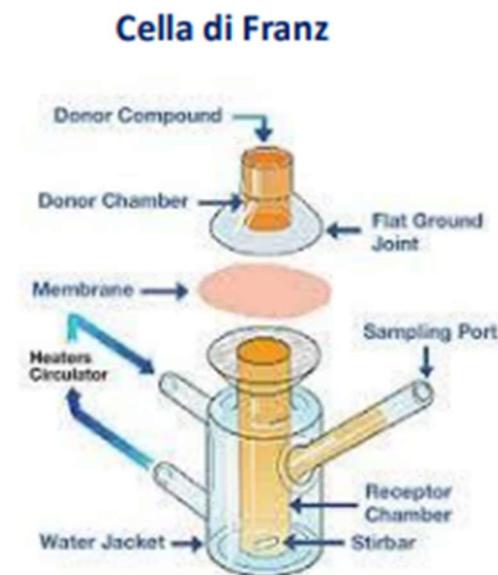
Fig. 13–13. Passage of a drug on the skin's surface through a lipid layer, h_1 , and a hydrophilic layer, h_2 , and into the deeper layers of the dermis. The curve of concentration against distance changes sharply at the two boundaries because the two partition coefficients have values other than unity.

Una eccessiva lipofilia del farmaco, se però da un lato favorisce il suo accumulo nello strato corneo, dall'altro ne ostacola la penetrazione negli strati più profondi di natura polare.

Se un segmento possiede una resistenza molto più grande rispetto agli altri sarà questo a determinare le proprietà generali della barriera.

Test di permeazione

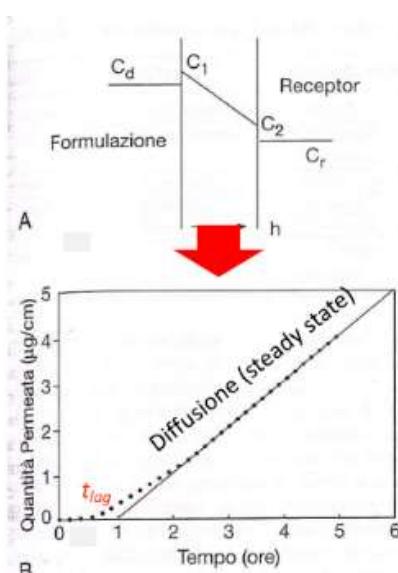
Per andare a determinare sperimentalmente, sfruttando l'equazione di Higuchi, la quantità di principio attivo che diffonde attraverso una barriera diffusionale, si usa il test di permeazione, che è in vitro, ma è anche chiamato ex vivo, perché usa come membrana biologica un tessuto di origine umana o animale, si può utilizzare o una pelle umana ricostituita o degli isolanti chimici di pelle umana, ma normalmente si usa la pelle delle orecchie di maiale, perché questa è priva di peli, è molto sottile ed è molto simile alla nostra.
 Si separa la pelle dallo strato adiposo e si preparano queste membrane che generalmente sono costituite dall'epidermide in toto (non si riesce a separare lo strato corneo) o da epidermide più derma; in questo secondo caso si dice spessore "Full thickness".



Per il test di permeazione si utilizza la cella di Franz, composta da un compartimento donatore e un compartimento ricevente; tra questi si va a mettere la membrana prelevata (pelle), si fissa con delle pinze e nella parte sotto (di colore arancione) si mette il fluido ricevente, solitamente un tampone fosfato a pH fisiologico (per esempio quello della pelle: 5.5 o del derma: 7.2).

Nel compartimento donatore il "tappino" è aperto, quindi nel buchino in alto si mette la preparazione, liquida o semisolida, che contiene il principio attivo, poi nella parte esterna del ricevente c'è una camicia che circola dell'acqua calda, termostatata alla temperatura della pelle (32°C).

Nel fondo del compartimento ricevente c'è un'ancoretta magnetica che tiene in agitazione il liquido che bagna la membrana, poi c'è un beccuccio lungo con scritto "sampling port".



A tempi determinati, con una siringa, si preleva il liquido da questo beccuccio, si fanno dei campionamenti (il liquido va poi rimesso all'interno perché il volume deve rimanere costante), il liquido si inietta in HPLC e si determina la quantità di farmaco che è diffuso attraverso la membrana al tempo t .

Si può costruire un grafico come quello illustrato a sinistra.

L'unità di misura della quantità permeata (nelle ordinate) è microgrammi su cm, quindi permea veramente poco. Nel grafico si ha la quantità permeata in funzione del tempo. All'inizio la concentrazione è molto bassa, può rimanere anche 0 per un'ora; questo significa che ancora il principio attivo sta diffondendo attraverso la pelle.

Dopo tendenzialmente, allo stato stazionario, se non abbiamo accumulo, quindi se siamo in condizioni per cui la solubilità del principio attivo nel compartimento ricevente è elevata, avremo un andamento rettilineo della curva.

Se andiamo a tracciare l'intercetta sull'asse x andiamo a identificare un tempo, il t_{lag} , che è il tempo di latenza, quello necessario perché la membrana si carichi di farmaco e si stabilisca quel gradiente di concentrazione per cui il farmaco comincia a diffondersi; leggeremo nel compartimento ricevente una piccola quantità di principio attivo che tenderà ad aumentare col tempo.

Quindi per stabilire la quantità di farmaco al tempo t facciamo il flusso per il tempo (l'equazione di Higuchi per il tempo):

$$Q_t = J \cdot t = \frac{dm}{dt} \cdot t = \frac{D P(C_d - C_r)}{h} \cdot t$$

Il tempo di latenza lo si identifica come lo spessore al quadrato diviso sei volte il coefficiente di diffusione:

$$t_{lag} = \frac{h^2}{6 D}$$

Quindi, per calcolare la quantità di farmaco allo stato stazionario basterà moltiplicare il coefficiente di permeabilità per la differenza di concentrazione tra compartimento donatore e ricevente per la differenza tra t e t_{lag} :

$$Q_t = K (C_d - C_r) \cdot (t - t_{lag})$$

Il tempo di latenza dipenderà dalle caratteristiche del principio attivo, ma anche dalle caratteristiche della formulazione.

Fattori che influenzano l'assorbimento percutaneo di farmaci

Possiamo identificare una serie di fattori che influenzano l'assorbimento dei farmaci attraverso pelle, in primis ci sono i **fattori biologici**, su cui il tecnologo farmaceutico non può fare nulla, perché dipendono per esempio dallo spessore della pelle o dall'età (es. gli anziani hanno la pelle molto disidratata).

Poi ci sono i **fattori chimico-fisici** che riguardano l'interazione tra farmaco e membrana:

- Coefficiente di ripartizione del farmaco
- Idrofilia/lipofilia del farmaco
- Interazione tra farmaco e membrana
- Concentrazione effettiva del farmaco all'interno della membrana
- Coefficiente di diffusione del farmaco che dipenderà dal suo peso molecolare (più è grande la molecola, più diffonderà lentamente) dal pH nello stato diffusionale (che può influenzare lo stato di ionizzazione di una molecola) e dalla temperatura.

Questi sono tutti parametri che riguardano l'interazione del principio attivo con la membrana durante il cammino diffusionale (interazioni farmaco-membrana). Poi c'è una serie di interazioni che al formulatore interessano di più perché riguardano il **tipo di veicolo** che si va ad applicare sulla pelle. A seconda del veicolo che si applica, questo interagisce diversamente con la membrana e può avere interazione anche con il farmaco. Il veicolo ha effetto sia sulla membrana che sul farmaco.

Interazioni farmaco-membrana

Per quanto riguarda l'interazione farmaco-membrana, se la prima membrana da attraversare è lo strato corneo, le molecole idrosolubili passeranno attraverso la via intracellulare, mentre quelle liposolubili per la via intercellulare.

Steroidi	Struttura	Costante di permeabilità (κ_p , $\text{cm}^{-2}\text{h}^{-1} \times 10^6$)
Progesterone		1500
Idrossiprogeserone		600
Cortexone		450
Cortexolone		75

↓

Diminuiscono all'aumentare dei gruppi ossidrilici

Vanno quindi tenute in considerazione le caratteristiche delle molecole per poter progettare il giusto veicolo: una molecola lipofila difficilmente diffonderà attraverso la via intercellulare. Lo stesso discorso è legato alla valutazione della natura del principio attivo: se è un acido debole o una base debole, quindi se si ionizza durante il cammino diffusionale.

Questo è importante perché solo le molecole non ionizzate attraversano le membrane, bisogna quindi valutare qual è la percentuale di farmaco che può essere ionizzata all'interno della pelle.

pH	Percentuale ionizzata	Coefficiente di permeabilità ($\text{cm h}^{-1} \cdot 10^6$)
4,30	22	2,00
4,70	42	1,04
4,85	50	1,31
5,30	74	0,92
6,30	97	0,15

↑

↓

Per esempio l'acido nicotinico a pH acido non è ionizzato e il suo coefficiente di permeabilità è abbastanza alto, man mano che aumenta il pH, diffondendo negli strati più profondi dell'epidermide, la percentuale di ionizzazione aumenta e il coefficiente di permeabilità si abbassa, per questo motivo diffonderà molto lentamente.

Interazioni veicolo-membrana

Il veicolo può essere lipofilo o idrofilo; se è lipofilo può essere costituito da una singola fase lipofila oppure può essere bifasico, cioè composto da un'emulsione di acqua in olio o da una crema A/O (la fase prevalente è quella oleosa).

I veicoli idrofili possono essere a fase singola o bifasici, nel secondo caso la fase esterna è acquosa e sono emulsioni o creme O/A.

Cosa cambia se metto sulla pelle una preparazione lipofila o idrofila?

Cambia l'effetto sull'idratazione e quindi sulla permeabilità; in particolare le preparazioni lipofile sono più idratanti perché se si mette uno strato lipofilo sulla pelle si blocca la traspirazione, l'evaporazione del sudore, quindi il vapore acqueo rimane nella pelle e lo strato corneo si idrata. Con i cerotti si ha lo stesso effetto.

Quindi, usando un veicolo lipofilo, si aumenta l'idratazione e la permeabilità.

Prendendo per esempio un farmaco come il progesterone, un farmaco abbastanza lipofilo, questo avrà una K_B abbastanza alta e avrà come via preferenziale la via intercellulare.

Se invece, andiamo ad aumentare l'idrofilia della molecola con l'introduzione di gruppi ossidrilici, il coefficiente di permeabilità diminuisce in maniera molto significativa.

I veicoli idrofili sono molto meno occlusivi e idratano meno, alcuni disidratano: sono talmente avidi di acqua che la sottraggono alla pelle.

Quindi, se si vuole ottenere un aumento elevato della permeabilità, bisogna utilizzare un cerotto impermeabile o un veicolo lipofilo che impedisce la perdita di acqua. Per una via intermedia si possono fare emulsioni acqua/olio dove prevale la fase oleosa (se prevale la fase acquosa c'è solo un leggero aumento della permeabilità mentre con i sistemi completamente idrofili si può avere un aumento ma anche una diminuzione in quanto disidratanti).

In conclusione un veicolo lipofilo e occlusivo è molto più idratante.

A volte si ricorre al bendaggio occlusivo, tipico nel trattamento della psoriasi, della dermatite atopica, del lupus eritematoso e della dermatite cronica della mano. Si applicano dei corticosteroidi e si copre l'area trattata con una medicazione occlusiva non porosa che aumenta l'assorbimento e l'efficacia del corticosteroide topico.

Di solito, viene utilizzato un film polietilenico (come la pellicola per uso domestico).

Questo viene fatto ad esempio con le creme contenenti eparina per il riassorbimento di essudati ed edemi: si sparge il gel di eparina e si avvolge con il Domopak per far riassorbire completamente l'edema aumentando la permeabilità.

Veicolo	Esempio	Effetto sull'idratazione	Effetto sulla permeabilità
Occlusione	Cerotti impermeabili	Impedisce la perdita d'acqua. Idratazione completa	Notevole aumento
Lipofilo	Vaselina, siliconi	Impedisce la perdita d'acqua. Può produrre idratazione completa	Notevole aumento
Emulsione a/o	Creme grasse	Rallenta la perdita d'acqua. Aumenta l'idratazione	Aumento
Emulsione o/a	Creme acquose	Può rilasciare acqua. Leggero aumento dell'idratazione	Leggero aumento
Umettanti	Glicerina, glicoli	Può sottrarre acqua. Riduzione dell'idratazione	Aumento o diminuzione
Polveri		Aiuta l'evaporazione dell'acqua. Riduce l'idratazione in eccesso	Modesto effetto

Ci sono altre interazioni che il veicolo può avere con la membrana, al di là della idrofilia o della lipofilia.

Si possono aggiungere nel veicolo eccipienti come i **cosolventi**, usati per aumentare la solubilità del principio attivo nel solvente.

Per la legge di Higuchi, il flusso è maggiore tanto più è maggiore è la concentrazione del farmaco, allora, se si aumenta la solubilità del farmaco nel veicolo, si aumenta il flusso.

Non è però così semplice perché, aggiungendo un cosolvente che facilita la solubilizzazione del principio attivo nel veicolo, questo può andare a modificare il coefficiente di ripartizione. Per questo motivo non è detto che l'aumento di solubilità corrisponda effettivamente ad un aumento di permeabilità.

L'aggiunta del cosolvente può essere controproducente.

Se si ha la necessità che il principio attivo raggiunga gli strati più profondi e si ha un principio attivo che difficilmente permea attraverso lo strato corneo, si possono aggiungere nel veicolo i **promotori di assorbimento**, ovvero degli eccipienti in grado di modificare temporaneamente l'organizzazione e la struttura della pelle in modo da facilitare il passaggio attraverso di essa.

Questi promotori di assorbimento possono essere di due tipi in base al loro meccanismo d'azione:

- Promotori di assorbimento che vanno a interagire con la porzione lipidica dello strato corneo, alterandone la struttura e diminuendo l'effetto barriera dato da questi lipidi.
- Molecole che vanno ad aumentare la solubilità del principio attivo e quindi ne modificano il coefficiente di ripartizione attraverso la membrana.

Quindi possono agire su due livelli.

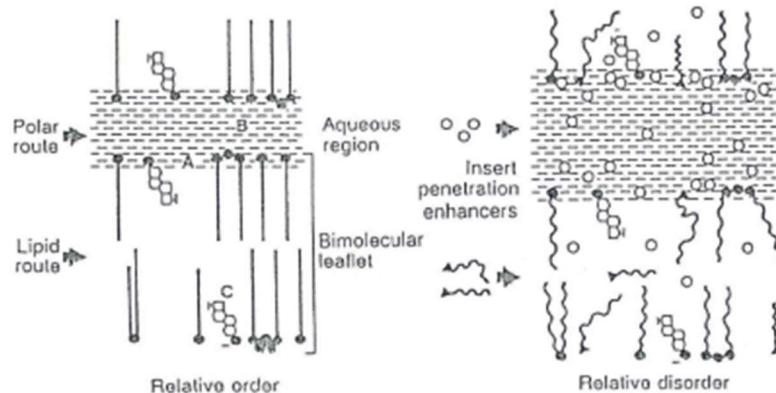


FIG. 3. Penetration enhancers disrupt structured lipid bilayers of the stratum corneum. Linear chains represent Azone, circles represent small polar solvents such as DMSO, ethanol, or propylene glycol [115].

molecole che vanno ad interagire con la porzione lipofila, con le catene dei trigliceridi, degli acidi grassi, del colesterolo, alterandone la struttura e fluidificando questo strato barriera così compatto, facilitando il cammino diffusionale del principio attivo.

Quindi nel veicolo, se si ha un farmaco con K_p molto bassa, si può aggiungere un promotore di assorbimento. I più comuni utilizzati ad uso cutaneo sono:

- **DMSO:** è un ottimo promotore di assorbimento ma è molto tossico, dà una perturbazione della pelle irreversibile, distrugge completamente lo strato corneo, quindi nelle preparazioni non viene quasi mai utilizzato.
- **Metilpirrolidone:** abbastanza irritante, ma molto efficace.
- **Solventi polari come etanolo, glicole propilenico e glicerolo:** possono aumentare la solubilità del principio attivo nella porzione idrofila. L'alcol riesce sia ad agire nella porzione idrofila, ma anche a fluidificare la porzione lipidica.
- **Tensioattivi:** ottimi promotori di assorbimento che vanno ad interagire con la porzione lipidica, fluidificandola.
- **Azone:** aumenta la fluidità dello strato lipidico.
- **Urea:** è abbastanza in disuso, crea canali di diffusione per farmaci idrofili attraverso la membrana lipidica.
- **Liposomi e i transferosomi:** di ultima generazione, sono vescicole nanoparticellari che grazie alle loro dimensioni passano tra le cellule, soprattutto i transferosomi che a differenza dei liposomi sono costituiti da lipidi molto insaturi, quindi sono più fluidi e in base al cammino diffusionale riescono a modificare la loro struttura passando in canali molto stretti.

Interazioni farmaco-veicolo

Va considerata una fase iniziale di diffusione del farmaco nel veicolo perché, prima di diffondere attraverso la membrana, il farmaco dovrà diffondere nel veicolo, arrivare all'interfaccia veicolo-pelle, ripartirsi e diffondere. Quindi, se si considera l'interazione farmaco-veicolo bisogna pensare che il farmaco per attraversare la membrana deve essere prima rilasciato dal veicolo.

Per esempio se si fa un veicolo lipofilo con dentro un farmaco lipofilo, quest'ultimo sta così bene nel veicolo che non viene rilasciato per poi permeare, quindi se si vuole che attraversi lo strato corneo si deve cambiare il veicolo o mettere un promotore dell'assorbimento. Viceversa, se si considera un farmaco idrofilo, questo diffonde in un veicolo intermedio o lipofilo.

Va fatta un'ulteriore considerazione: il principio attivo per diffondere deve essere solubilizzato nel veicolo, in soluzione, ma non è necessariamente così, perché il farmaco nel veicolo può essere in soluzione o in sospensione. Quindi o abbiamo un veicolo in cui il farmaco è completamente solubilizzato, e allora diffonde,

Qui si vedono indicati con cerchi o linee ondulate dei promotori di assorbimento differenti che, a seconda delle loro caratteristiche, possono o andare ad interagire con lo strato idrofilo della matrice cellulare alterandone la struttura compatta e modificandone l'idrofilia. Questo avviene perché sono solventi, come etanolo o DMSO, che vanno ad aumentare la solubilità del principio attivo in questa fase; oppure possono essere

poi si ripartisce e diffonde attraverso la membrana, o se è in sospensione necessariamente si dovrà solubilizzare in situ per essere rilasciato dal veicolo.

Si possono avere quindi due casi:

- 1. Assorbimento da soluzione**
- 2. Assorbimento da sospensione**

L'assorbimento da soluzione è regolato da una legge, la seconda equazione di Higuchi, (non è da imparare) che si riferisce al rilascio del farmaco dal veicolo.

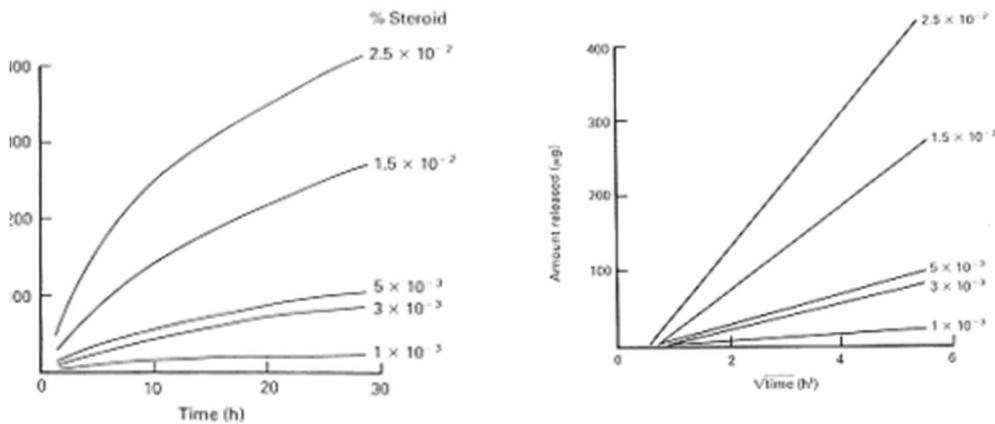
$$\frac{dm}{Sdt} = C_v \left(\frac{D_v}{h t} \right)^{1/2} \quad (2^{\text{a}} \text{ legge di Higuchi})$$

dove:

m = quantità di farmaco rilasciata per unità di area di applicazione (S)
 C_v = concentrazione iniziale del soluto nel veicolo
 D_v = coefficiente di diffusione del farmaco nel veicolo
 t = tempo di applicazione
 h = spessore dello strato di veicolo

Questa legge enuncia che la velocità di rilascio è sempre direttamente proporzionale alla concentrazione di farmaco nel veicolo: più il farmaco è solubilizzato, maggiore sarà la velocità di rilascio del principio attivo. Graficamente avremo delle curve (non più delle rette). Aumentando la concentrazione del principio attivo aumenta la quantità rilasciata.

È possibile linearizzare queste curve esprimendo i valori in funzione della radice quadrata del tempo.



Se il farmaco è solubilizzato posso modificare la velocità di rilascio variando la sua concentrazione.

La cosa si complica se il farmaco è in sospensione; in questo caso si ha la terza equazione di Higuchi (anche questa non va imparata, basta capirne il senso):

$$\frac{dm}{Sdt} \cong \left(\frac{D_v A C_s}{2t} \right)^{1/2} \quad (3^{\text{a}} \text{ legge di Higuchi})$$

S = superficie

A = quantità totale (sospesa e solubile) di farmaco per unità di volume

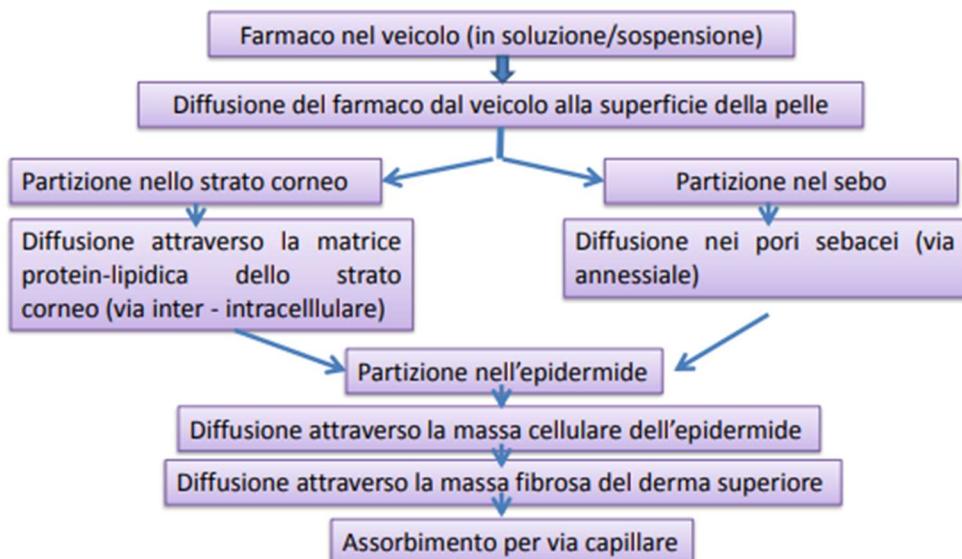
C_s = solubilità del farmaco nel veicolo (quantità solubile)

In questo caso non vi è più una proporzionalità diretta tra la quantità rilasciata e la concentrazione perché la concentrazione si trova sotto radice quadrata, quindi se raddoppio A avrà un incremento della velocità di rilascio solo del 40%, e la quota solubilizzata inizierà per prima a diffondere, poi altro farmaco sospeso

solubilizza e diffonde e così via. Ci sarà sempre una piccola quantità che solubilizza e diffonde ma più lentamente.

Ricapitolando il veicolo è importantissimo perché può modificare la permeabilità, può essere addizionato con promotori di assorbimento, può essere addizionato con cosolventi, può contenere il farmaco solubilizzato o sospeso e questo modifica la quantità di farmaco che si rende disponibile all'interfaccia veicolo-membrana per poter poi iniziare il passaggio diffusionale attraverso quest'ultima.

Il passaggio attraverso la pelle è molto complesso perché prevede molti strati diversi; si parte da un farmaco in soluzione o in sospensione nel veicolo che diffonderà attraverso la pelle e si avrà una ripartizione nello strato corneo attraverso la via intercellulare, intracellulare o annessiale. Successivamente arriverà negli strati inferiori dell'epidermide e al derma dove potrà essere assorbita, per questo non avrò biodisponibilità immediata.



Classificazione delle forme farmaceutiche che applichiamo sulla cute:

- Polveri per applicazione cutanea
- Preparazioni liquide: soluzioni, emulsioni olio in acqua o acqua in olio e sospensioni.
- Forme semi-solidi: unguenti, creme, geli (o gel) e paste.

PREPARAZIONI LIQUIDE PER APPLICAZIONE CUTANEA

DEFINIZIONE:

Presentano viscosità variabile e sono applicate su cute, cuoio capelluto, unghie. Sono soluzioni, emulsioni e sospensioni. Possono avere un effetto locale o regionale; possono contenere uno o più principi attivi in un adatto veicolo. Possono contenere idonei antimicrobici, antiossidanti, stabilizzanti, emulsionanti e addensanti. Le preparazioni destinate a cute lesa devono essere sterili.

Le preparazioni liquide hanno un'azione:

- cheratolitica (cioè agiscono al livello superficiale). La maggior parte contengono acido salicilico.
- astringente
- antisettica
- lenitiva (nel caso di bruciature)

Possono trovarsi sottoforma di:

- shampoo (medicati)
- schiume cutanee (solo liquide dentro il device e quando escono sono una schiuma)
- aerosol
- lozioni o linimenti (vengono usate per adsorbire le lesioni essudative della pelle)

SHAMPOO:

Gli **shampoo medicati** possono essere soluzioni, sospensioni od emulsioni e hanno generalmente una azione cheratolitica per la ipercheratosi del cuoio capelluto e antisettica. Quando agitati producono schiuma: contengono normalmente tensioattivi.

SCHIUME MEDICATE:

Le **schiume medicate** si formano al momento della somministrazione a partire da una preparazione liquida contenuta in un contenitore pressurizzato. Il contenitore è dotato di un dispositivo costituito da una valvola e da un tasto a pressione per l'erogazione della schiuma. Possono essere acquose o non acquose. Contengono tensioattivi. Solitamente sono a base di corticosteroidi o di anestetici locali.

Si applicano su cute e mucose: es. antinfiammatori steroidi (cortisonici), antibiotici, anestetici locali.

Se impiegate su cute lesa devono essere sterili.

La schiuma è più morbida come preparazione, per cui si spalma meglio sulla pelle e se devo applicarla su un trauma posso applicare meno forza.

Esistono due tipi di schiume:

- **SCHIUME STABILI**: sono emulsioni olio in acqua. La fase acquosa è la fase in cui è solubilizzato il principio attivo. La fase oleosa è formata dal gas propellente. Questo gas che si trova all'interno della bomboletta è liquefatto. Quando il gas esce dalla bomboletta, si trova a pressione ambiente e quindi subisce il passaggio di stato, diventando un gas. (Propellenti: idrocarburi o gas compressi)

Es: Diclorem 3% schiuma cutanea.

100 g di schiuma cutanea contengono 3 g di diclofenac.

Contiene: sodio idrossido, macrogliceroli caprilocaprati, phospholipon 80 H, polisorbato 80, alcool benzilico, potassio sorbato, sodio fosfato dibasico dodecaidrato, tocoferolo acetato, profumazione menta/eucalipto, acqua depurata. Ci sono molti tensioattivi che stabilizzano la schiuma.

Ogni contenitore sotto pressione (50 g) contiene: 47,5 g di soluzione e 2,5 g di propellente (isobutano, n-butano, propano).

- **SCHIUME A RAPIDA ROTTURA O EVANESCENTI**: È un'emulsione acqua in olio. Il propellente è la fase esterna. Vengono dispensati sotto forma di schiuma che poi collassa rapidamente in un liquido. Adatto per le medicazioni topiche. Contengono alcool etilico.

AEROSOL: sono soluzioni in cui il principio attivo è solubilizzato direttamente nel propellente. Se è poco solubile si solubilizza in una miscela di propellente e solvente (etanolo o glicole).

Quando spingo il tasto di erogazione esce un aerosol, cioè particelle solide in una corrente di gas.

Il propellente evapora e rimangono le particelle di principio attivo solide, che andranno direttamente sulla superficie della pelle. È comodo perché non va spalmato sulla pelle. In questo modo non si tocca la zona dolorosa.

Sono preparazioni che costano di più, perché hanno un costo di produzione maggiore.

LOZIONI: originariamente erano costituite da sospensioni. Ora sono emulsioni che vengono usate per le infiammazioni e per le lesioni essudative.

PREPARAZIONI SEMI SOLIDE PER APPLICAZIONE CUTANEA

Definizione della farmacopea:

“Le preparazioni semisolide per applicazione cutanea sono destinate al rilascio locale o transdermico (effetto regionale e non sistemico) di principi attivi, oppure hanno azione emolliente o protettiva. Hanno aspetto omogeneo.

Le preparazioni semisolide per applicazione cutanea sono costituite da una **base semplice o composta** in cui, usualmente, sono **disciolti o dispersi** uno o più principi attivi. Secondo la sua composizione, la base può influenzare l'azione della preparazione e il rilascio dell'attivo.

Le basi possono essere costituite di sostanze naturali o sintetiche e **possono essere sistemi ad una fase o multifase**.

Secondo la natura della base, la preparazione può avere carattere **idrofilo o idrofobo** (lipofilo), può contenere additivi adatti come *antimicrobici, antiossidanti, stabilizzanti, emulsionanti, addensanti e sostanze che aumentano l'assorbimento*.

Le preparazioni destinate all'uso su larghe ferite aperte o su pelle gravemente danneggiata sono sterili.”

Base semplice: composta da 1-2 eccipienti.

Base composta: formata da molti eccipienti.

ECCIPIENTI ISCRITTI IN FARMACOPEA UTILIZZABILI NELLE PREPARAZIONI SEMISOLIDE PER APPLICAZIONE CUTANEA:

TENSIOATTIVI	LIPIDI	ADDITIVI REOLOGICI	TI
Alcol cetostearilico emulsionante A/B	Alcol cetylco	Acido alginico	
Alcoli di lanolina	Alcol cetostearilico	Bentonite	
Calcio stearato	Cera carnauba	Carbossimetilamido sodico A/B	
Gliceridi poliglicosilati insaturi/saturi	Cetostearile isononanoato	Copovidone	
Glicole etilenico monostearato	Dimeticcone	Crospovidone	
Glicole propilenico monostearato	Gliceril beenato	Cros-caramelloso sodica	
Macrogol 7 glicerolo cocoato	Lanolina	Etilcellulosa	
Macrogol cetosteariletere	Lanolina idrogenata	Gomma arabica	
Macrogol lauriletere	Olio di arachidi	Gomma adragante	
Macrogol oleilettere	Olio di mandorle	Guar galattomannano	
Sodio cetostearilsolfato	Olio di oliva	Idrossietilcellulosa	
Sodio laurilsolfato	Olio di ricino	Idrossipropilcellulosa	
Sorbitano oleato	Olio di semi di soia	Macrogol (vari)	
Sorbitano palmitato	Olio di sesamo	Metildrossietilcellulosa	
Sorbitano stearato	Ottildodecanolo		
Zinco stearato	Paraffina liquida		
	Paraffina solida		
	Trigliceridi saturi a catena media		
	Vaselina bianca		

ECCIPIENTI IDROFILI:

- Acqua
- Glicerina
- Polietilenglicole

LIPIDI:

Possono essere:

- liquidi: oli
- semi solidi: paste
- solidi: cere

Solitamente sono miscelati insieme per ottenere una consistenza semi-solida.

Gli eccipienti più comuni sono:

- alcoli grassi
- Cera carnauba
- Dimeticcone (è un olio siliconico)
- Gliceril beenato (è un triglyceride)
- Lanolina. È una sostanza molto lipofila che deriva dal grasso della lana della pecora. Ha composizione semi solida, di colore giallo e con odore caratteristico. È idrofobica ma può incorporare un po' di acqua. Si usa per le preparazioni galeniche.
Nelle preparazioni commerciali si usa un suo derivato sintetico, la lanolina idrogenata. Viene idrogenata ad alta pressione e temperatura. Si ottiene così un eccipiente che non si ossida facilmente, che è bianco e che non ha un odore pungente come la lanolina naturale.
- Ci sono vari oli vegetali (olio di semi, olio di oliva, olio di mandorla...)
- Paraffine (che sono dei derivati minerali). La paraffina liquida viene detta vasellina liquida. La paraffina solida è allo stato solido e ha l'aspetto di una cera bianca. La vasellina bianca è una paraffina allo stato semi-solido.
- Derivati

ADDITIVI REOLOGICI:

Eccipienti che servono ad aumentare la viscosità della fase esterna.

Tutti gli eccipienti riportati nella tabella sono idrocolloidi, tranne l'etilcellulosa. Gli idrocolloidi servono a rendere viscosa la fase acquosa di un'emulsione.

L'etilcellulosa non è solubile in acqua, ma è idrofobico; quindi, servirà a viscosizzare la fase oleosa di una crema acqua in olio.

Altri eccipienti che si possono usare sono: gli antibatterici e gli antiossidanti.

antibatterici

Alcool 15%
Acido benzoico, Na benzoato (0,05-0,1%)
Parabeni (metil, propil, butil)(0,05-0,2%)
Tensioattivi cationico: benzalconio Cl (0,002-0,1%)
Acido sorbico 0,15%

antiossidanti

Butil idrossianisolo (BHA) (0,005-0,2%)
Butil idrossitoluene (BHT) (0,01%)
 α -tocoferolo 0,05%
Ac. ascorbico (sol. acquose)
Ac.palmitico/oleico (sol. oleose)
Gallato di ottile(A) o propile (O)

(Sono indicate le percentuali al quale si utilizzano).

ANTIBATTERICI

Nelle preparazioni per uso topico l'alcool viene usato in concentrazioni elevate. L'alcool è anche un promotore dell'assorbimento.

ANTIOSSIDANTI

I primi 3 indicati nella foto sono lipofili. La vitamina C si usa solo nelle soluzioni acquose. Gli acidi grassi vengono usati nelle soluzioni oleose. Il gallato di ottile si usa per le preparazioni acquose, mentre il gallato di propile per le preparazioni oleose.

UNGUENTI:

Sono usati per esercitare un'azione locale.

Hanno un'azione emolliente e protettiva.

Dal punto di vista fisico sono costituiti da una base mono-fasica. Ci sono più eccipienti che miscelati insieme formano una sola fase. Possono contenere il principio attivo solubilizzato o disperso.

A seconda del tipo di base li distinguiamo in:

- Unguenti idrofobi: possono assorbire poca acqua.
- Unguenti che emulsionano acqua, che assorbono una certa quantità di acqua. Contengono degli emulsionanti.
- Unguenti idrofili, che sono miscibili con l'acqua.

UNGUENTI IDROFOBI:

- Sono untuosi e difficili da rimuovere dalla pelle.
- Aderiscono perfettamente alla pelle.
- Se ci sono degli essudati non vanno bene, perché non aderiscono.
- Hanno un effetto occlusivo.
- Hanno proprietà emollienti e idratanti.
- Promuovono l'assorbimento di un principio attivo attraverso uno strato corneo.
- Essendo formati da sostanze lipofile si ossidano facilmente e quindi nella formulazione vanno aggiunti anti-ossidanti.

Eccipienti idrofobi più comunemente impiegati:

- Olii vegetali
- Grassi animali
- Cere
- Polialchilossani
- Gliceridi sintetici
- Paraffine solide, semisolide e liquide
- Rubefacenti: i principali sono la canfora e il mentolo. Stimolano la circolazione periferica e fanno arrivare più sangue nella zona sottostante al sito di applicazione. Questo ha due vantaggi:
 - Sensazione di calore
 - Favorisce il gradiente di concentrazione, per cui il farmaco passa per gradiente di concentrazione e non si rischia l'accumulo di quest'ultimo. Il sangue porta il farmaco dall'altra parte della membrana favorendo l'assorbimento.

UNGUENTI CHE EMULSIONANO ACQUA

- Modesta idrofilia.
- Buone proprietà emollienti e idratanti.
- Consistenza e aspetto simile a quella degli unguenti idrofobi.
- Si possono ossidare con facilità.

Un esempio è la lanolina, perché è una sostanza grassa che ha la capacità di adsorbire acqua.

UNGUENTI IDROFILI

- Non sono untuosi, si lavano con l'acqua.
- Non hanno un effetto occlusivo.
- Sono formati da acqua, glicerina, polietilenglicoli, glicole...

Per avere consistenza semi solida si aggiungono polientilenglicoli ad alto PM.

Se non contengono neanche un po' di acqua possono avere un effetto disidratante sulla pelle.

È sempre meglio aggiungere un po' di acqua in queste preparazioni.

PASTE

DEFINIZIONE

Cosa sono?

Sono preparazioni semisolide per applicazioni cutanee in cui il principio attivo si trova in sospensione, disperso, in concentrazioni elevate. Ci possono essere anche una serie di polveri sospese che superano generalmente il 40% di peso.

Hanno le stesse identiche basi degli unguenti con la differenza che contengono una elevata concentrazione di solidi dispersi. E a seconda del veicolo si dividono in:

- Paste idrofile, se il veicolo è acquoso
- Paste lipofile, se il veicolo è oleoso

Caratteristiche:

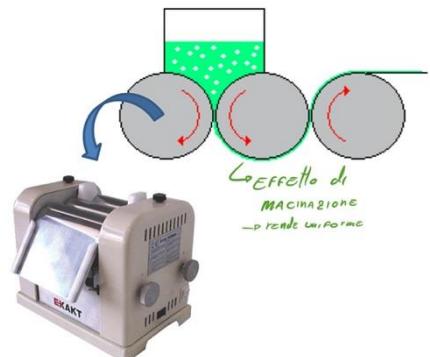
Non hanno un aspetto untuoso come gli unguenti a causa della grande quantità di solidi dispersi, che ne determina una elevata viscosità, ragione per cui è difficile da spalmare (es. pasta fissan)

Hanno un effetto protettivo (es. protezione solare)

Hanno un effetto superficiale, cioè agiscono sulla pelle. Per cui si avranno effetti protettivi (es. protezione solare), effetti lenitivi, anestetici e di adsorbimento degli essudati.

Preparazione degli unguenti e delle paste

Sia gli unguenti che le paste si possono preparare a caldo e a freddo per disperdere il principio attivo all'interno della base che andrà a solubilizzarsi o a rimanere in sospensione. Quando rimane in sospensione è importante che il principio attivo o i solidi siano uniformemente dispersi: per questo motivo si attua una procedura di omogenizzazione. Dal punto di vista industriale viene utilizzato un macchinario costituito da 3 cilindri controrotanti (di cui solo il primo è azionato da un motore, mentre gli altri sono in folle), e da una tramoggia di carico. Viene inserita la pasta o l'unguento dalla parte alta e che poi passerà attraverso i rulli controrotanti ottenendo un effetto di "macinazione" delle particelle più grosse a particelle più piccole, perché si forma un sottile strato di preparazione sulla superficie del rullo che passa poi al successivo, e viene perciò reso uniforme.



Raffinatrice a cilindri: per sospendere omogeneamente e finemente farmaci in sospensione

CREME

DEFINIZIONE

Cosa sono?

Sono sistemi bifasici costituite da una fase lipofila e da una fase acquosa; a seconda della fase esterna le distinguiamo in creme idrofobe o creme idrofile.

Oltre alle **basi lipofile, idrofile e agli emulsionanti**, contengono **conservanti, antiossidanti e viscosizzanti** in grado di prevenire fenomeni di affioramento, aumentando così la stabilità del sistema.

Si utilizza l'effetto olio su acqua, quindi le creme più idrofobe agiscono a livello superficiale mentre quelle idrofile più in profondità.

Creme idrofobe

Hanno proprietà emollienti, ovvero idratanti, e possono avere un'occlusione variabile. Presentano una certa untuosità, ma molto inferiore agli unguenti. Buon aspetto organolettico e spalmabilità.

Gli eccipienti lipofili sono gli stessi degli unguenti:

- Olii vegetali
- Cere (d'api, bianca, carnauba)
- Polialchilossani
- Gliceridi sintetici
- Paraffine solide, semisolide e liquide
- Emulsionanti A/O (alcoli della lanolina, esteri del sorbitano, monogliceridi, alcoli grassi e colesterolo) con un HLB compreso tra 3-6.

Essendo l'acqua la fase interna può non essere necessario aggiungere conservanti perché la probabilità di inquinamento microbico è molto bassa (ovviamente si effettuano delle prove per vedere se la preparazione è stabile dal punto di vista microbiologico anche senza conservanti).

Gli antiossidanti invece vengono utilizzati.

Creme idrofile

Contengono la fase acquosa come parte esterna e quindi non sono occlusive, si spalmano facilmente e danno un senso di freschezza in seguito all'evaporazione di una parte di acqua presente nella fase continua.

Generalmente per stabilizzare queste preparazioni si ricorre ad una coppia emulsionante con generalmente un HLB compreso tra 8-16. Si cerca il meno possibile di utilizzare tensioattivi ionici perché possono avere un effetto irritante sulla pelle.

Scelta di tensioattivi che utilizzo in una coppia emulsionante:

Quando si è affrontato l'argomento delle emulsioni abbiamo già visto che esiste un metodo dell'HLB richiesto che serve per avere un'idea dell'HLB teorico che può stabilizzare la preparazione; la stessa cosa vale anche per le creme e si deve ugualmente agire sperimentalmente per confermare l'HLB teorico.

Limiti del metodo:

Il limite principale è che essendo un calcolo teorico prende in considerazione l'HLB del tensioattivo per poter stabilizzare quella percentuale di fase lipofila presente nella preparazione, però non tiene conto di quello che può essere la maggior affinità del tensioattivo per una delle due fasi.

Esempio: in una coppia emulsionante che ha due HLB molto diversi, uno 4 e l'altro 15, è vero che grazie al HLB richiesto riesco a trovare quanto di uno e quanto dell'altro per avere un HLB di 11,5 per esempio. Però non è detto che poi nella pratica questi due tensioattivi si distribuiscano effettivamente nell'interfaccia tra le due fasi per formare quel film multi-molecolare previsto dal calcolo teorico. I due tensioattivi con HLB così

diversi stanno meglio ognuno nelle rispettive fasi, perché se uno è molto lipofilo e l'altro molto idrofilo sono più solubili nella singola fase piuttosto che nell'interfaccia.

In sintesi, quando vengono miscelati tensioattivi con HLB molto diversi per ottenere l'HLB ottimale a volte si ottengono emulsioni instabili.

Un altro limite è la temperatura con cui vengono prodotte le creme. Per preparare una crema si deve lavorare a caldo.

Cosa succede ad un tensioattivo quando lo si scalda?

Nei tensioattivi non ionici rispetto a quelli ionici si ha un effetto di intorbidimento quando si va ad alzare la temperatura. I tensioattivi idrofili non ionici presentano un valore di temperatura chiamato **PIT (Phase Inversion Temperature)**. Questa PIT è una temperatura sopra la quale si invertono le proprietà del tensioattivo.

PIT: Si definisce come la temperatura alla quale le proprietà idrofile-lipofile di un emulsionante si bilanciano esattamente (HLB). Se si supera questa temperatura si osserva l'inversione di fase della crema, questo perché le catene si disidratano (tensioattivo meno attivo).

Scelta dell'emulsionante O/A non ionico: deve avere una PIT più elevata, di circa 20-60°C, della temperatura di conservazione della crema. Quindi se per esempio la crema la conservo a 25 °C la sua PIT dovrà essere 50-55 °C, questo perché se la sua PIT è molto bassa durante la conservazione, un aumento di temperatura, il tensioattivo potrebbe non invertire di fase e stabilizzare più la preparazione.

Perciò quando devo scegliere una coppia emulsionante:

- Uso l'HLB richiesto
- Vado ad utilizzare dei tensioattivi che non hanno un HBL molto diversi
- Controlla la loro PIT

Gli additivi reologici sono impiegati prevalentemente in creme O/A.

Scopo: aumentare la stabilità e la spalmabilità.

Più utilizzati: eteri di cellulosa e i polimeri dell'acido acrilico (carbomeri).

I conservanti sono fondamentali.

E' necessario introdurre anche sostanze ad azione umettante per prevenire la perdita d'acqua per evaporazione.

Gli umettanti mantengono costante l'umidità della preparazione, assicurandone morbidezza, spalmabilità e aspetto organolettico inalterato. Ovvero sono sostanze che legano l'acqua e la trattengono sulla pelle.

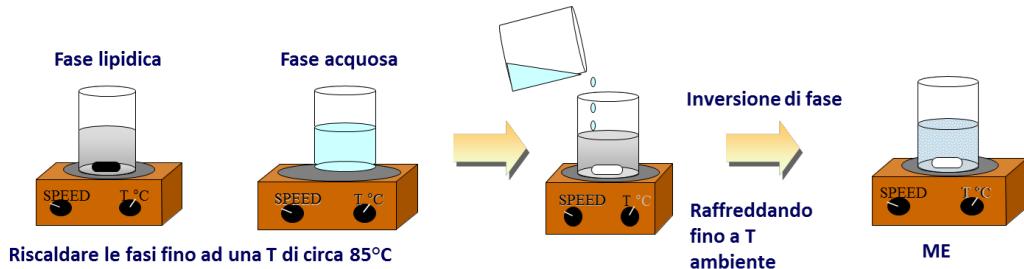
Sono molecole inerti, non volatili e che non devono cristallizzare: per eccellenza si utilizza il glicerolo, polialcoli (sorbitolo) e urea.

Preparazione delle Creme

La preparazione delle creme si fa a caldo e si può procedere con 2 tipi di emulsionamenti:

- **Diretto:** nelle creme A/O si ha l'aggiunta della fase idrofila a quella lipofila. Viceversa, per le creme O/A.
- **Inverso:** quando nelle creme O/A si aggiunge la fase acquosa a quella lipidica. Nelle fasi iniziali si avrà più olio che acqua ma in questo caso l'emulsione che si forma è stabile in quanto al di sopra

della PIT, il tensioattivo è nella fase inversa. Man mano che si aggiunge la fase acquosa, raffreddando il sistema, l'emulsione si inverte di fase; l'acqua diventa la fase esterna e l'olio diventa la fase interna stabilizzando il sistema in quanto il tensioattivo idratandosi è sceso sotto la PIT. Questo emulsionamento che sfrutta la PIT è la procedura che viene più spesso utilizzata perché si ottengono delle creme molto più stabili nel tempo rispetto a quello diretto. Metodo preferito anche su scala industriale:



GELI

DEFINIZIONE

Cosa sono?

Sono preparazioni semisolide costituiti da sistemi dispersi solido-liquido, la cui fase dispersa forma un reticolo tridimensionale che trattiene la fase disperdente liquida.

Abbiamo quindi una fase disperdente che può essere acquosa o oleosa, e poi abbiamo una fase dispersa chiamato “gelificante”, il quale trasforma il solido in gel, perché va a formare una serie di legami con la fase disperdente liquida che quando raggiunge il punto di gelificazione diventa semisolida, un gel.

A seconda delle caratteristiche del liquido avremo:

- **Gel idrofili:** Quando la fase esterna è prevalentemente acquosa (acqua, glicerolo o glicole propilenico) e il gelificante è un idrocolloide (gomma adragante, amido, derivati della cellulosa, polimeri carbossivinilici e silicati di magnesio-alluminio). (IDROGELI)
- **Gel lipofili:** Quando la fase esterna è oleosa il gelificante solitamente è costituito da silice colloidale o saponi di alluminio o di zinco. (LIPOGELI)

Punto di gelificazione: concentrazione del gelificante al di sotto della quale il gel non si forma. Appena superata si ha il gel. Dipende dalle caratteristiche del polimero (PM, interazioni col solvente, flessibilità delle catene).

Per poter formare interazioni che portano al gel servono anche metodi:

1. Fisici: variazione di temperatura che causa la trasformazione sol-gel
Un classico esempio di idrogelo che si prepara in farmacia è il glicerolato d'amido: amido, glicerina e acqua in rapporto 10:70:20 p/p.
2. Chimici:
 - solvatazione dell'agente gelificante che forma legame idrogeno tra i suoi gruppi -OH e l'acqua e (viscosità).
 - forze di Wan der Waals.

- variazioni di pH, al di sotto di un certo valore di pH ho semplicemente un solido, e quando raggiungo invece la soglia di pH l'idrocolloide si solvata completamente, interagisce con la fase disperdente e forma il gel.
- legami ionici, per esempio alcuni idrocolloidi gelificano con l'interazione di cationi bivalenti, es. alginato gelifica con il calcio per formare un gel che è l'alginato di calcio.
- legami covalenti, si formano gel rigidi, es. lenti a contatto sono idrogel di silicone, oppure gel di silice.

Per quanto riguarda i vari tipi di gelificanti è importante riconoscere in base al gelificante quale sia il meccanismo di gelificazione, in quanto ognuno si comporta in maniera differente.

Agenti gelificanti

Gomme : sono idrocolloidi che gelificano per formazione prevalentemente di legami a H, possono formare anche legami ionici o legami di van der Waals. Pian piano si idratano e trattengono la fase disperdente.

Carragenani : sono idrocolloidi che derivano dalle alghe rosse e formano i gel come le gomme (con legami a idrogeno).

Alginati: sono idrocolloidi che si ottengono dalle alghe brune e prevalentemente formano un gel interagendo con ioni di calcio, quindi in generale con cationi bivalenti.

Pectine : si comportano allo stesso modo degli Alginati.

Carbomeri: sono polimeri completamente sintetici carbossivinilici, presentano dei gruppi carbossilici e si trovano in commercio con il nome *Carbopol* seguito da due numeri (questi numeri indicano se il polimero è un polimero ad elevato peso molecolare o a basso peso molecolare). 934 e 980 danno un gel ad alta viscosità perché sono polimeri ad alto peso molecolare, mentre 981 danno geli meno viscosi perché il polimero è a basso peso molecolare. Si utilizza comunque una concentrazione molto bassa (0,5% - 1%) per ottenere il gel, andando a neutralizzare i gruppi carbossilici con l'aggiunta di una base (NaOH o un composto basico).

Polietilene e i suoi polimeri: è un polimero non idrofilo ma idrofobico; i suoi derivati servono per gelificare liquidi lipofili.

Cellulosa: il meccanismo principale di gelificazione è la formazione di legami a idrogeno e dipende dal tipo di cellulosa che viene utilizzata.

Colloidì solidi: idrocolloidi di origine minerale come le Argille, Silice microcristallina; formano sia gel idrofili attraverso legami a idrogeno, che gel idrofobici mediante la formazione di legami di van der Waals.



Nell'immagine è raffigurato un gel in cui la Silice ha gelificato l'olio di mandorla (olio vegetale in seguito alla formazione di legami di van der Waals).

Polivinilpirrolidone e Polivinilalcol: sono polimeri completamente sintetici e formano legami a idrogeno; rispetto ai polimeri naturali è necessario una concentrazione molto maggiore di idrocolloidi per arrivare alla formazione del gel (10%-20% di concentrazione per ottenere la formazione del gel).

Polipetidi: un esempio è rappresentato dalla gelatina, che forma legami a H con la fase disperdente solo in seguito alla variazione di temperatura. Bisogna scaldare la gelatina affinché si formi il gel.

Amido: ha bisogno di un aumento di temperatura per idrolizzarsi e per disperdersi nella fase acquosa per gelificare; quindi anche l'amido ha bisogno di una temperatura abbastanza elevata.

Capolimeri a blocchi: polimeri che hanno una tendenza completamente opposta alla gelatina o amido; questi polimeri formano il gel raffreddando il sistema in seguito ad un abbassamento della temperatura.

Caratteristiche dei geli

- Non hanno un aspetto untuoso, nemmeno quelli lipofili (rispetto agli unguenti si spalmano molto bene)
- Non hanno un effetto occlusivo
- Quelli idrofili vengono addizionati, essendo prevalentemente di base acquosa, a polialcoli (sorbitolo o glicerolo) per impedire l'evaporazione d'acqua e aumentare la loro stabilità.
- I gel hanno un difetto nel tempo: durante la conservazione possono modificare la loro struttura tridimensionale (molto spesso si concentrano in volume e si ha proprio una contrazione, andando a rilasciare la fase disperdente acquosa). Questo fenomeno prende il nome di **sineresi**: a volte capita che al di sopra di una fase acquosa gelificata ci sia uno strato molto sottile di acqua perché nel tempo presenta concentrazione e contrazione di volume. Se è presente in piccole quantità è accettabile, ma se questo diventa eccessivo non lo è più e quindi bisognerà cambiare concentrazione andando ad aggiungere altro gelificante.

Preparazione dei geli

Per quanto riguarda i metodi, bisogna utilizzare il metodo che sia appropriato al tipo di gelificante idrocolloide che si va ad impiegare:

- METODO A CALDO
- DIMINUENDO LA TEMPERATURA
- FORMAZIONE DEI LEGAMI A H
- MODIFICAZIONI DI PH A T AMBIENTE in base al tipo di idrocolloide

GENTALYN 0,1% UNGUENTO : è a base di *Gentamicina solfato* 0,166g e come eccipienti presenta *Paraffina liquida* e *Vaselina bianca*. Sono degli eccipienti lipofili quindi questo è un unguento lipofilo, completamente occlusivo e serve per far aumentare la permeazione della Gentamicina.



GENTALYN 0,1% CREMA: il principio attivo è lo stesso, stessa concentrazione (*Gentamicina solfato* 0,166g); gli eccipienti sono *Clorocresolo*, *PEG monocetiletere* (*Cetomacrogol 1000*), *Alcol cetostearilico*,

Vaselina bianca, Paraffina liquida, Sodio fosfato monobasico, Acqua depurata. Qui si possono riconoscere eccipienti con caratteristiche idrofile e lipofili differenti; sono presenti due fase perché è presente dell'acqua e una fase lipofila. L'emulsionante è il *Cetomacrogol 1000*, che è un emulsionante olio in acqua, e l'*Alcol cetostearilico*, che invece è un emulsionante acqua in olio. Quindi questa è una crema olio in acqua stabilizzata da una coppia emulsionante, il tensioattivo primario è Cetomacrogol 1000, mentre il tensioattivo secondario è l'*Alcol cetostearilico*. Un altro eccipiente importante per questa preparazione è il *Clorocresolo*, che è un conservante della fase acquosa.

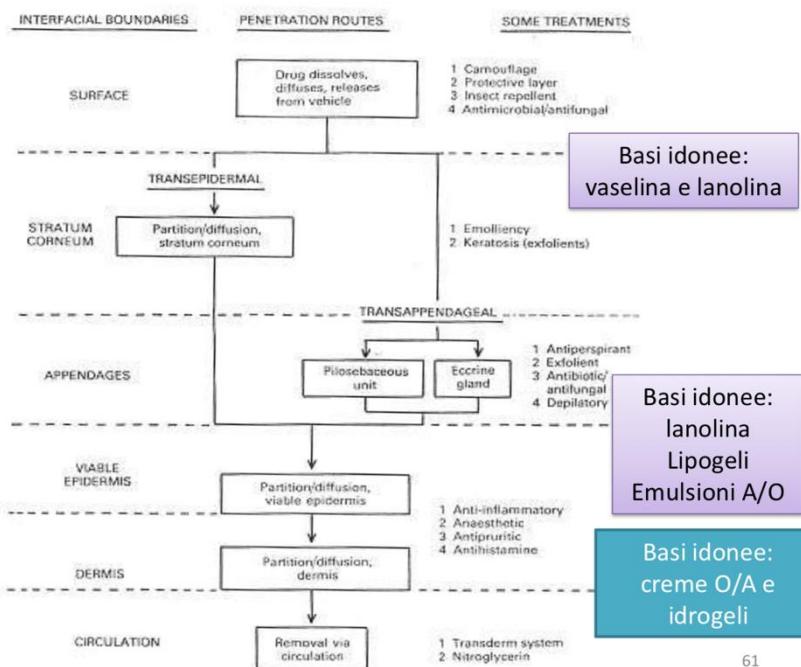
È una crema acquosa, ha un effetto molto meno occlusivo rispetto all'unguento e questo tipo di crema in base alla sua composizione è idonea per far permeare il principio attivo negli stretti più profondi della pelle arrivando fino all'epidermide.

LIOTON GEL



Il principio attivo è l'*Eparina sodica 100.000 U.I.* : è un gel idrofilo contenente eparina. Tra gli eccipienti si ritrovano *Carbomer 940*, *metile p-idrossibenzoato*, *propile p-idrossibenzoato*, *essenza di neroli*, *essenza di lavanda*, *etanolo*, *trietanolamina*, *acqua depurata*. Si riconosce subito una fase acquosa a base di acqua nel solvente (etanolo) e il gelificante, che è rappresentato dal Carbomer 940; il metile p-idrossibenzoato e propile p-idrossibenzoato sono dei conservanti e servono per preservare la fase acquosa; le essenze sono degli oli essenziali , quindi sono idrofobiche (a differenza degli estratti fluidi che sono acquosi), profumati e il solvente utile per poter andare a mettere delle essenze in questo caso è l'etanolo in quanto permette la dispersione delle essenze all'interno della preparazione. La trietanolamina basifica la soluzione , neutralizza i gruppi carbossilici del Carbomero e si ottiene la formazione del gel (gelificazione), gel perfettamente trasparente. Questa preparazione permette di arrivare fino in profondità , anche a livello dell'epidermide. La funzione principale è ridurre l'edema, quindi bisogna arrivare fino al derma.

Vie di penetrazione dei farmaci attraverso la pelle e alcuni esempi di trattamenti verso manifestazioni patologiche dei vari strati.



61

Se vogliamo che la nostra preparazione agisca a livello dello strato corneo le basi idonee che si devono utilizzare per formulare un semi-solido sono *Vaselina e derivati o derivati della Lanolina*; se vogliamo arrivare negli strati più profondi della pelle, le basi ideali sono *Lanolina*, possiamo utilizzare dei *Lipogeli* e possiamo utilizzare delle *Emulsioni Acqua/ Olio*; se vogliamo arrivare all'epidermide fino addirittura a livello del derma le basi idonee sono *Creme idrofile e Idrogeli*.

ELEMENTI DI REOLOGIA

REOLOGIA: quella materia, che studia il cambiamento di un fluido oppure di un materiale semi-solido o addirittura solido quando è sottoposto a delle forze, che lo portano a deformarsi.

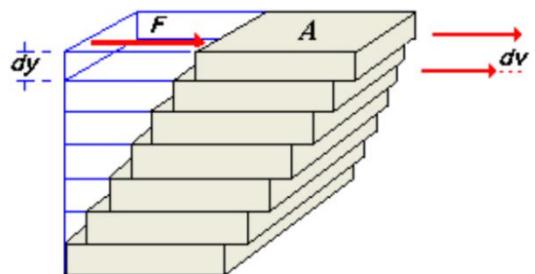
Questo studio della reologia ha dei risvolti importantissimi dal punto di vista epatico: quando si ha a che fare con dei materiali semi-solidi sapere che durante la loro preparazione la loro struttura, il loro scorrimento, quando sono sottoposte ad una sollecitazione, cambia è importante. Ci sono dei materiali che quando vengono sottoposti a sollecitazione tendono a diventare molto più viscosi e densi; viceversa ci sono dei materiali che quando vengono sottoposti a sollecitazioni tendono a diventare fluidissimi, quindi bisogna sapere quali sono i materiali e quindi di conseguenza le forme di dosaggio che possono cambiare la loro viscosità. Quindi in conclusione la viscosità di un prodotto è importantissimo e il loro comportamento va studiato per prevedere eventuali problemi della fase preparativa

Viscosità

Viene definita come l'attrito di un corpo, che dipende dalla sua struttura, dal suo peso molecolare, dalle forze di interazioni intramolecolari; quando si va a sollecitare un corpo affinché possa scorrere, muoversi lungo una direzione, ciò può influire sul comportamento.

Tanto più sono i legami all'interno tra le particelle che costituiscono un fluido, se il peso molecolare è molto elevato, più contribuiscono all'attrito interno.

Comportamento di un fluido laminare



Per capire meglio il concetto di viscosità vediamo come esempio un fluido, che viene delimitato da due superficie piane di area A , poste ad una determinata distanza dy .

Sulla superficie di questo fluido si va ad applicare una forza tangenziale: il primo strato di fluido comincia a scorrere e continuando ad applicare questa forza la parte superiore del fluido scorrerà raggiungendo un valore di velocità massima.

Gli strati che si trovano subito sotto al primo strato di fluido, al quale è stata applicata questa forza, cominciano a muoversi con una velocità inferiore, perché avremo che lo strato superiore trascina quello inferiore, in quanto è legato ad esso attraverso una serie di interazioni legate alla struttura del fluido stesso.

Man mano che ci si allontana dalla forza, quindi sugli strati inferiori, la velocità di scorrimento diminuisce fino a che ad uno spessore molto elevato lo strato inferiore è praticamente fermo.

Si può definire la differenza di forza di velocità tra i due strati come:

$$dv/dy = D = f \frac{F}{A} = f\tau$$

- $D = dv/dy$ è la **velocità di taglio** (*shear rate, sec -1*)
- f è il **coefficiente di fluidità**
- F/A è la **Forza applicata per unità di superficie** necessaria per produrre il movimento, ovvero lo **sforzo di taglio** (*shear stress*) ed è indicata con la lettera τ oppure anche con sigma (*dine / cm^2*)
- L'inverso del coefficiente di fluidità $1/f$ è la **viscosità del fluido**, chiamata **viscosità dinamica assoluta**.

$$\eta = 1/f \quad \longrightarrow \quad \eta = \frac{\tau}{D} = \frac{F/A}{dv/dy}$$

- La viscosità di fluido non è altro che il rapporto tra **lo sforzo di taglio** e la **velocità di taglio**.

La viscosità quindi rappresenta la resistenza di un fluido al suo scorrimento ed è strettamente legata all'attrito interno del fluido stesso.

Quando si parla di viscosità si definisce questa proprietà per cui si ha il rapporto tra una sollecitazione e uno scorrimento e in base a questo valore di viscosità si avrà a che fare, soprattutto con la tecnologia farmaceutica, con fluidi con comportamenti e viscosità molto diversi tra di loro.

L'unità di misura della viscosità è *dine x s x cm ^-2*, e viene indicata come *Poise*; nel SI *Poise* è trasformato in *Pa x s*

$$1 \text{ Pa s} = 10 \text{ Poise}$$

Nella tabella sottostante dove è riportato la viscosità in *mPas x s*, l' H₂O ad una temperatura di 20 gradi ha una viscosità di 1.002; l'etanolo (che ha una densità più bassa) ha una viscosità più alta rispetto all'H₂O (1.20); la viscosità più alta riportata per i fluidi farmaceutici è quella relativa del glicerolo (1490), infatti viene utilizzato sia come solvente che come viscosizzante.

Fluid	Dynamic viscosity at 20 °C (mPa s)
Chloroform	0.58
Water	1.002
Ethanol	1.20
Fractionated coconut oil	30.0
Glyceryl trinitrate	36.0
Propylene glycol	58.1
Soya bean oil	69.3
Rape oil	163
Glycerol	1490

Quando si parla di viscosità bisogna fare sempre riferimento alla Temperatura, in quanto la viscosità , quindi lo scorrimento sotto l'azione di una forza, è fortemente influenzata dalla temperatura. L'equazione che correla la viscosità alla temperatura è la seguente

$$\eta = A \cdot e^{E_v / RT}$$

È una correlazione che è inversamente proporzionale: la viscosità diminuisce significativamente all'aumentare della temperatura; quindi è fondamentale quando si misura la viscosità definire a quale temperatura si lavora.

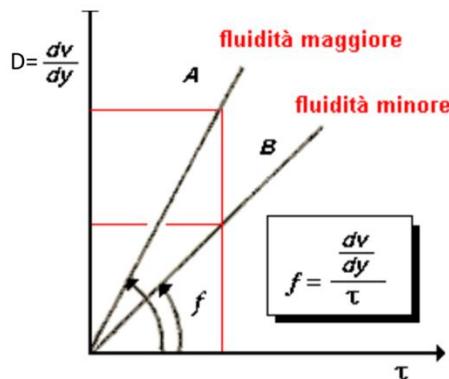
Classificazione dei fluidi

In base alla viscosità si possono classificare i fluidi farmaceutici che si utilizzano per ottenere le formulazioni.

Si possono suddividere in 2 classi : **fluidi newtoniani** e **fluidi non newtoniani**.

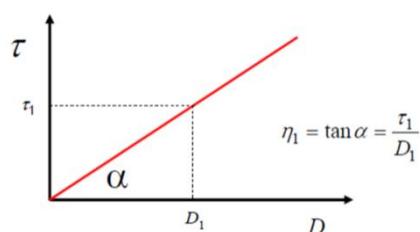
FLUIDI NEWTONIANI: sono dei fluidi, che quando vengono sottoposti ad una sollecitazione , presentano un pallone di viscosità costante. Se si va a rappresentare graficamente questi fluidi si va a costruire il *reogramma*, mettendo in ordinata la velocità di taglio e in ascissa lo sforzo di taglio.

Facendo il rapporto quello che si ottiene, quindi la fluidità, è una retta che passa per l'origine la cui pendenza non è altro che la *fluidità* della sostanza.

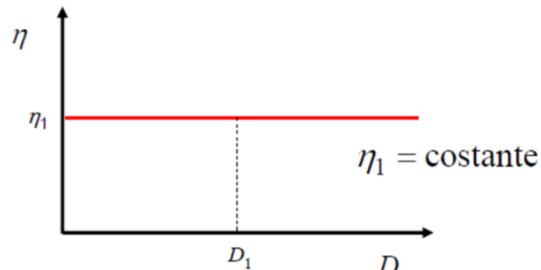


Si osservano due rette che presentano delle pendenze differenti, il fluido A ha una pendenza maggiore e quindi è **più fluido e meno viscoso** del fluido B.

Se si va a rappresentare il reogramma con gli assi invertiti si ottiene sempre una retta passante per l'origine, ma la pendenza restituisce direttamente la viscosità



Questa viene definita **CURVA DI FLUSSO**, per poterla distinguere dalla **CURVA DI VISCOSITÀ**: la curva di flusso descrive come varia lo sforzo di taglio al variare della velocità di scorrimento (costante e quindi viene rappresentata con una linea retta); se si vuole rappresentare la viscosità in funzione della velocità di scorrimento si mette in ordinata la viscosità, in ascissa la velocità di scorrimento e si ottiene una retta parallela all'asse delle x (la viscosità è costante).



Un fluido newtoniano viene rappresentato con queste curve di flusso e curve di viscosità: per calcolare il valore della viscosità basta fare il valore della tangente *tana*.

Questo significa che se si varia il valore di velocità di scorrimento la **viscosità non cambia**: si può agitare a bassa velocità o si agita a velocità altissima, la viscosità di quel fluido rimane costante.

Fluidi che si comportano in questo modo sono l'acqua, la glicerina, le soluzioni sature (per esempio lo sciropo semplice), dispersioni colloidali molto diluite (bassa concentrazione in fase dispersa). In questo caso parlare di **viscosità vera** equivale parlare di **viscosità apparente**, in quanto la viscosità rimane costante ed è sempre quella.

Ciò non accade quando si parla di fluidi non newtoniani.

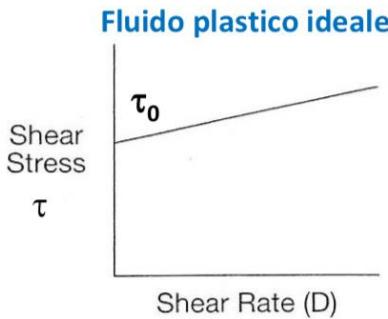
FLUIDI NON NEWTONIANI: sono quei fluidi che non presentano viscosità costante, quindi quando sono sottoposti a delle sollecitazioni hanno tre tipi di flusso differenti: **fluido plastico**, **fluido pseudoplastico**, **fluido dilatante**.

Si ha un sottoinsieme di fluidi all'interno della classe di fluidi non newtoniani perché in base a come varia il loro flusso in seguito ad una sollecitazione li possiamo distinguere in questi tre modi differenti.

Appartengono a questa categoria di fluidi non newtoniani tutte le preparazioni fluide semi solide: dispersioni colloidali, emulsioni, suspensioni, creme, geli. Poiché la viscosità non è costante la velocità di scorrimento non è direttamente proporzionale allo sforzo di taglio: quindi la viscosità non è più un valore intrinseco del sistema.

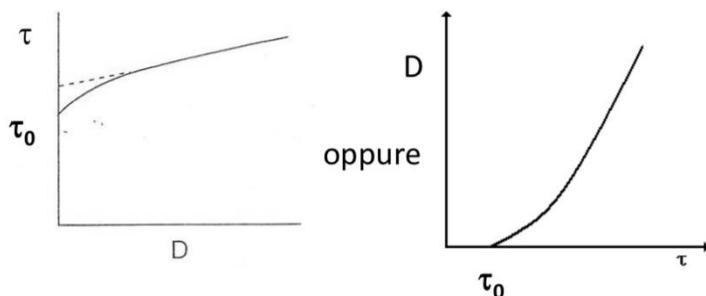
Fluido plastico

Si va a costruire una curva di flusso in cui mettiamo lo sforzo di taglio in ordinata e la velocità di taglio sull'ascisse: all'aumentare dello sforzo di taglio non succede nulla, ma comincia a scorrere solo quando si raggiunge un determinato valore di sforzo di taglio, che si chiama **valore limite di scorrimento**.



Solo quando si raggiunge questo valore di sforzo di taglio il fluido comincia a scorrere e scorre in maniera lineare; prima ha bisogno di un certo valore di forza per poter defluire.

Se si parla di un fluido reale quello che succede in realtà è una deviazione della linearità, per cui bisogna raggiungere un certo valore di sforzo per potersi destrutturare, quindi l'attrito interno tra le particelle comincia a diminuire e pian piano comincia a scorrere, fino a raggiungere la linearità (quindi si comporta come un fluido newtonianiano).



Questi fluidi plastici vengono soprannominati anche come **corpi di Bingham**. Il valore di sforzo di taglio al quale il fluido comincia a scorrere come fluido newtoniano viene indicato come τ_y "yield value" e si va a determinare facendo l'intercetta sull'asse delle y. La pendenza di questa curva è la **viscosità plastica (U)** e l'inverso della viscosità plastica si chiama **mobilità (1/U)**.

$$U = \frac{\tau - \tau_y}{D}$$

Questo ci permette di determinare lo sforzo necessario per destrutturare un fluido plastico fino a che non inizia a scorrere come fluido newtoniano.

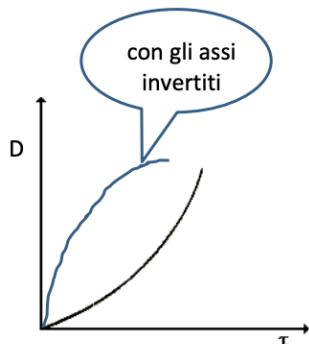
I fluidi che si comportano in questo modo sono le sospensioni liquide flocculate ad alte concentrazioni (una serie di particelle che si aggregano tra di loro per formare i flocculi e infatti τ_y può essere utilizzato per

indicare l'entità della flocculazione perché tanto maggiore è il valore di τ_0 , maggiore è lo sforzo per farlo scorrere e il sistema è più flocculato); altri sistemi sono i gel (la sollecitazione rompe la struttura tridimensionale per far scorrere il sistema come fluido newtoniano), le paste dentifricie e le creme (quelle che vengono stabilizzate con un elevata concentrazione di tensioattivo all'interfaccia).

Questi sistemi sono sistemi che devono rivedere una determinata forza per cui dopo scorrere naturalmente. In termini pratici deve essere applicata una forza per far uscire la preparazione dal tubetto, bisogna superare quella forza per farlo scorrere. Sono tutti parametri che vengono studiati in fase di ottimizzazione di una formulazione farmaceutica.

Flusso pseudoplastico

In questo caso lo scorimento inizia a presentarsi, sia pure in misura limitata, anche per azione di piccole forze di taglio.

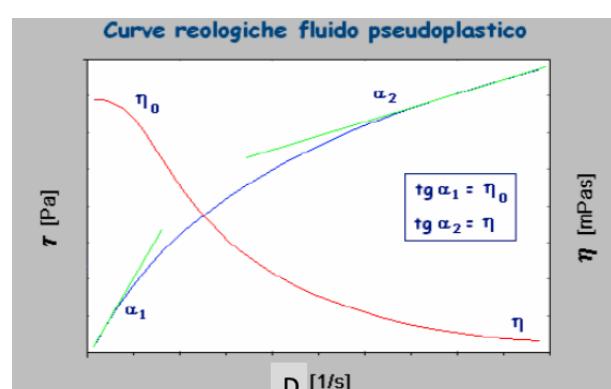


$1/f = \tan \alpha$.

Nel grafico la curva nera rappresenta la viscosità, mentre quella blu la fluidità. A differenza dei fluidi Newtoniani il reogramma ha andamento curvilineo e, per questo motivo, non è possibile esprimere con un unico valore il coefficiente di viscosità del fluido. La viscosità, infatti, cambia in ogni punto, e per valutare $\eta(t)$ sarà necessario determinare la pendenza della tangente alla curva in corrispondenza di una data forza τ e calcolare l'inverso del valore ottenuto ($\eta = 1/f = \tan \alpha$).

Mettendo a confronto l'andamento della viscosità e della curva di flusso, avremo il seguente grafico:

- In blu l'andamento della curva di flusso (τ su D, questo vuol dire che il valore della pendenza della tangente dei vari punti della curva corrisponde direttamente alla viscosità). È possibile notare come la tangente nel punto α_1 abbia una maggiore pendenza rispetto a quella nel punto α_2 , indice che il fluido sarà più viscoso nella fase iniziale e meno in quella finale.
- In rosso l'andamento della viscosità, maggiore nel punto corrispondente a τ_0 (quindi allo stato di riposo) e che va poi a diminuire man mano che si esercita una determinata sollecitazione.



Si ha quindi che la velocità di flusso aumenta con l'aumentare della forza applicata, mentre la viscosità diminuisce. Prende anche il nome di **shear thinning** (fluidificazione sotto sforzo).

Questo comportamento è caratteristico di prodotti farmaceutici contenenti gomma arabica, sodio alginato, metilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica (emulsioni, suspensioni liquide ed emulsioni semisolide), ovvero tutti quei sistemi dispersi dove la fase dispendente presenta degli idrocolloidi. Generalmente è dato da polimeri lineari in soluzione e, contrariamente ai "corpi di Bingham", non vi è un limite di scorrimento. Come è stato detto, nessuna parte della curva è lineare e non è quindi possibile esprimere la viscosità con un singolo valore: η diminuisce all'aumentare della velocità di taglio.

Più precisamente, l'andamento della curva segue l'equazione:

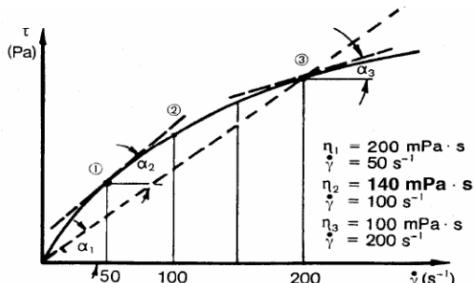
$$\eta_1 = \frac{\tau^N}{D}$$

η_1 =coeff. di viscosità
N= indice di pseudoplasticità
N<1
Se N=1 abbiamo un fluido newtoniano

Il valore dell'indice di pseudoplasticità N è inferiore ad 1, e sta ad indicare il diminuire della viscosità all'aumentare della sollecitazione del fluido.

In questo caso, la viscosità vera non corrisponde alla viscosità apparente come nel caso dei fluidi newtoniani, ma si avrà sempre un valore di viscosità differente in funzione del valore di D o di τ a cui mi trovo (viscosità vera \neq viscosità apparente). Si possono calcolare differenti valori di viscosità dalla curva di flusso non lineare a differenti gradienti (viscosità vera).

Ipotizziamo di calcolare la viscosità di un fluido pseudoplastico senza tenere conto dell'indice N; avremo che η sarà dato esclusivamente dal rapporto di τ per D, e il valore calcolato sarà uguale a quello di un fluido newtoniano.



$$\eta_3 = \frac{\tau_3}{\dot{\gamma}_3} (= \tan \alpha_1)$$

Viscosità apparente

$$\eta_1 = \frac{\tau_1}{\dot{\gamma}_1}$$

$$D = \dot{\gamma}$$

$$\eta_2 = \frac{\tau_2}{\dot{\gamma}_2}$$

$$\eta_3 = \left. \frac{d\tau}{d\dot{\gamma}} \right|_3 = \tan \alpha_3$$

Viscosità vera

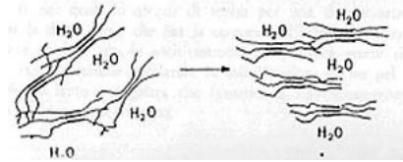
Prendiamo, ad esempio, il punto 3. Se facessimo il rapporto del valore di τ su D, avremmo una retta passante per l'origine (come nel caso del fluido newtoniano) il cui angolo alla base è rappresentato da α_1 e la cui tangente $\tan \alpha_1$ restituiscce un valore di viscosità apparente. Ma come viene calcolata la viscosità vera? Sempre considerando il

punto 3, sarà necessario prima tracciare la tangente per quel punto; l'angolo alla base non più α_1 ma α_3 (angolo compreso tra la tangente e la parallela all'asse delle x). La viscosità vera del sistema è data da $\tan \alpha_3$.

ed è un valore inferiore rispetto alla viscosità apparente. Non è possibile quindi dare un valore assoluto di viscosità dal momento che questa varia al variare del valore della velocità di taglio.

Ma perché i sistemi contenenti idrocolloidi si comportano in questo modo?

La viscosità di un sistema pseudoplastico diminuisce via via che aumenta la velocità di taglio: la non linearità del reogramma riflette l'azione delle forze di taglio sulle molecole a lunga catena che, inizialmente disposte in modo intrecciato nella dispersione, tendono a districarsi e ad allinearsi nel verso della loro lunghezza, riducendo così la resistenza interna del sistema. Inoltre, durante questo allineamento, l'acqua di solvatazione viene persa; le molecole di acqua inizialmente legate attraverso legami a idrogeno vengono rilasciate e l'acqua viene esposta esternamente fluidificando ancora di più il sistema.



I fluidi che diminuiscono la viscosità al crescere del gradiente sono:

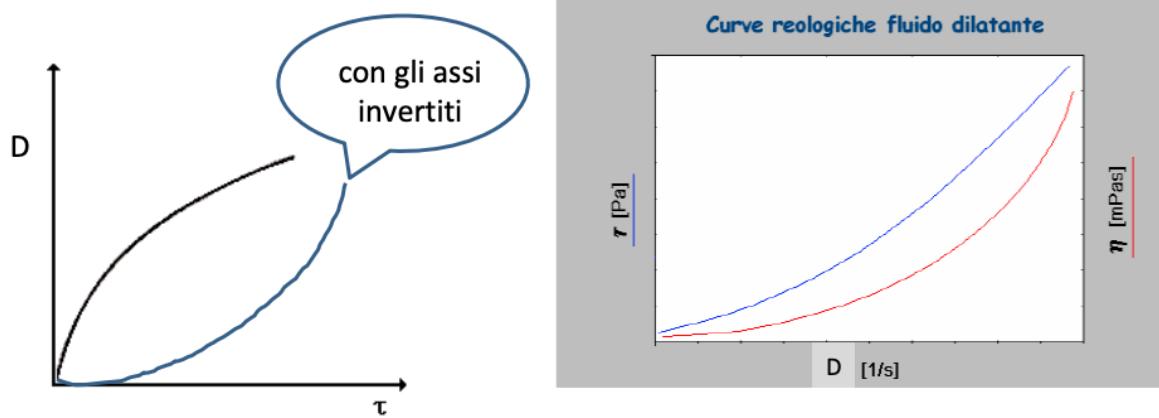
- **Soluzioni concentrate di polimeri**
- **Sospensioni di particelle concentrate**
- **Emulsioni concentrate**

Flusso dilatante

Questi sistemi hanno il comportamento opposto rispetto agli pseudoplastici e aumentano la loro resistenza allo scorrimento all'aumentare dell'entità delle forze di taglio a cui sono sottoposti; diminuendo o azzerando queste forze, i sistemi riacquieranno fluidità. La velocità di flusso diminuisce con l'aumentare della forza applicata, mentre la viscosità aumenta: questo comportamento, infatti, prende anche il nome di **shear thickening** (ispessimento sotto sforzo).

Dal punto di vista grafico, si ha una concavità opposta rispetto a quella osservata nel caso dei fluidi pseudoplastici e nei punti più alti la pendenza sarà maggiore (indice del fatto che η aumenti).

Anche in questo caso, nel grafico di destra, la curva in blu rappresenta l'andamento della curva di flusso mentre quella in rosso l'andamento della viscosità.



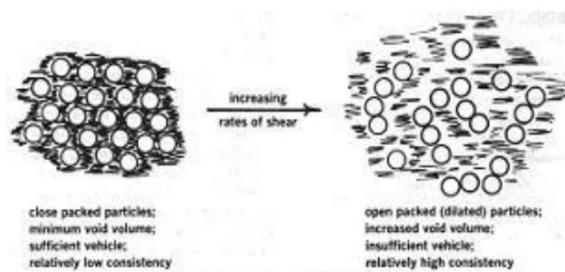
Il flusso dilatante è caratteristico delle sospensioni molto concentrate (oltre il 50%) di particelle solide sufficientemente piccole e non flocculate (es. paste). Fra i sistemi che presentano il comportamento dilatante, citiamo: sistemi polifasici quali le sospensioni di amido in acqua o in glicerina acquosa, paste all'ossido di Zn con elevata percentuale di particelle di forma irregolare, ecc.

Anche per questi fluidi è valida la seguente espressione:

$$\eta_1 = \frac{\tau^N}{D} \quad (N > 1)$$

Dove però, in questo caso, l'indice N è maggiore di 1.

Questo tipo di flusso può essere spiegato ammettendo che allo stato di riposo le particelle sono strettamente



impaccate e che lo spazio tra di loro è ridotto al minimo. Quando il sistema viene agitato rapidamente, le particelle si inizieranno a muovere e, essendo così concentrate, si verrà a formare un attrito molto elevato; inoltre, la limitata quantità di veicolo liquido, non essendo sufficiente a riempire gli spazi vuoti, non

può più assicurare la lubrificazione necessaria a ridurre l'attrito fra particelle.

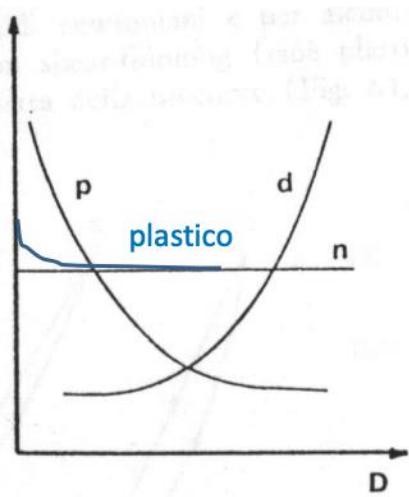
Questo può rappresentare un problema dal punto di vista strumentale. Prendiamo, ad esempio, la raffinatrice a cilindri; lo strumento esercita una certa sollecitazione sul materiale e, mettendo al suo interno una pasta, questa può diventare talmente viscosa da bloccarla.

Uno dei metodi che si può utilizzare per diminuire leggermente la viscosità è quello di scaldare.

Inoltre, un'altra problematica relativa alle paste, è che queste sono difficilmente spalmabili dal momento che, man mano che si prova a farlo, diventeranno sempre più viscose.

Questo tipo di comportamento può inoltre avere effetti sulla produzione e sulla fuoriuscita dal contenitore: il movimento delle particelle porta infatti ad un aumento del volume del sistema.

Riassumendo il comportamento dei vari sistemi, rappresentando la viscosità in funzione delle velocità di scorrimento avremo che:



- I fluidi newtoniani hanno una retta parallela a x e viscosità costante (retta n).
- Per i fluidi plastici, si avrà una diminuzione della viscosità finché non si destruttura il reticolo tridimensionale, dopodiché scorreranno come un fluido newtoniano
- I fluidi pseudoplastici (shear thinning) presentano una viscosità via via minore (curva p)
- I fluidi dilatanti (shear thickening) hanno valori di viscosità via via maggiori (curva d)

Riportando η rispetto D abbiamo:

- $\eta = \text{costante} \implies \text{fluidi newtoniani}$
- $\eta = \text{diminuisce} \implies \text{fluidi pseudoplastici}$
- $\eta = \text{aumenta} \implies \text{fluidi dilatanti}$

Fenomeni tempo-dipendenti

È necessario, però, considerare anche un altro aspetto, ovvero i fenomeni tempo-dipendenti: cosa succede al sistema nel tempo se viene tolta questa sollecitazione? Il fluido sollecitato come si comporta come a riposo? Come torna allo stato iniziale?

In base alle variazioni della viscosità di un fluido a riposo per un certo tempo, possiamo ulteriormente suddividere le sostanze in due tipi.

- **Sostanze tissotropiche:** reversibilmente diventano più fluide con l'aumento del tempo di flusso. Di questa categoria fanno parte le sostanze che diminuiscono la loro viscosità quando soggette a sollecitazione: anche a riposo, tornano allo stato iniziale diminuendo η .
- **Sostanze reopessiche:** reversibilmente diventano meno fluide con l'aumento del tempo di flusso. Tipico delle sostanze dilatanti che diventano più viscose quando sollecitate, e che hanno lo stesso comportamento anche nella fase di ritorno.

Tissotropia

I sistemi tissotropici contengono di solito particelle asimmetriche che, mediante numerosi punti di contatto, costituiscono all'interno del mezzo una certa struttura reticolata non molto stabile (sistemi dispersi).

È una proprietà tipica delle sostanze plastiche e pseudoplastiche che, sottoposte a sollecitazioni di taglio, aumentano la loro fluidità. Consiste in una diminuzione di viscosità reversibile: allo stato di quiete queste

sostante presentano una struttura con una certa η che conferisce al sistema una rigidità simile a quella di un gel. Quando viene applicata una forza di taglio, le particelle si allineano nella direzione del flusso riducendo i punti di contatto e portando alla rottura della struttura, facendo passare il sistema da gel a sol con una diminuzione della viscosità. Una volta cessata l'azione delle forze di taglio, la struttura reticolata prende lentamente a ricostituirsi per conseguenza, ad esempio, dei moti browniani delle particelle; in questo caso, il recupero della struttura interna iniziale avviene più velocemente, perché il sistema che si forma non prosegue la stessa strada di destrutturazione dei legami che si è verificata nella fase iniziale.

La tissotropia può quindi essere definita come una trasformazione gel-sol reversibile (gel-sol-gel) e isoterma (avviene infatti a T costante), e si spiega ammettendo che, quando si annulla l'azione delle forze di taglio, non si riforma istantaneamente la stessa struttura che dava consistenza al sistema, ma si verifica un lento recupero isotermaico della consistenza del materiale perso durante lo scorrimento. Nel tempo si assiste alla riformazione della struttura gel.

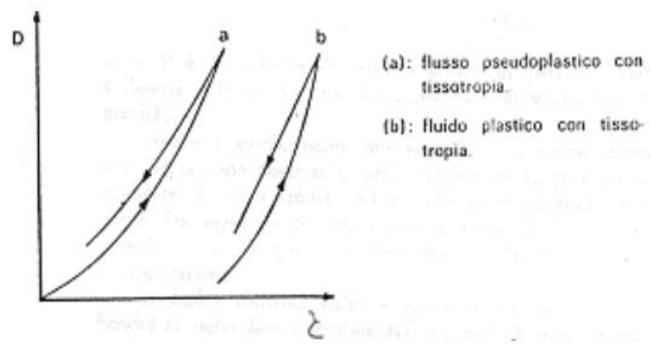
Uno dei criteri per valutare l'entità della tissotropia di un sistema si basa sulla valutazione dell'area racchiusa tra la curva di andata e quella di ritorno (up curve e down curve) che prende il nome di ciclo di isteresi (loop tissotropico) ed è caratteristico del campione analizzato.

Per capire come avviene questa trasformazione sarebbe necessario disegnare diagrammi tridimensionali in cui, oltre a D e a τ , si dovrebbero aggiungere anche la variabile temporale (D, τ, t); nella realtà, per semplicità, si fa riferimento a grafici bidimensionali (D, τ).

Nei casi di flusso Newtoniano, quando diminuisce o si annulla la sollecitazione di taglio, la curva del reogramma viene percorsa esattamente al contrario; questo perché, anche a riposo, non si hanno variazioni di viscosità.

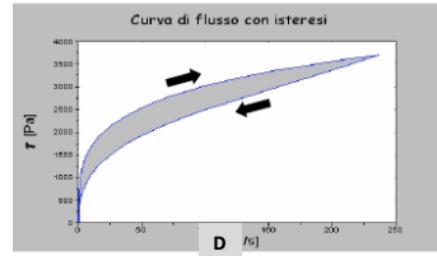
Per i sistemi di flusso non-Newtoniano, invece, la curva di ritorno spesso non coincide con quella di andata, bensì è spostata a sinistra; τ ha pendenza maggiore, ciò significa che acquisisce una consistenza più fluida per tornare allo stato iniziale e, per questo, impiega meno tempo.

L'entità della tissotropia (ritorno allo stato iniziale) è fortemente dipendente dall'entità della forza che applico e dal tempo di sollecitazione: a livello grafico, una sollecitazione minore corrisponde ad un tragitto più breve da dover percorrere per poter tornare allo stato iniziale.



Per effettuare questo tipo di misura, si usa un viscosimetro mediante il quale viene aumentata, in misura costante, la velocità di scorrimento, ottenendo in corrispondenza di questi valori il valore delle sollecitazioni di taglio: i punti della curva di andata sono riportati su un grafico che viene restituito sul monitor.

Raggiunto un valore arbitrario della velocità di taglio, si effettua il ciclo inverso ottenendo così la curva di ritorno. Posso costruire un grafico di questo tipo (*foto di destra*)



L'entità dell'effetto tissotropico è funzione del tempo di applicazione della sollecitazione e del gradiente di velocità di scorrimento.

Il fenomeno della tissotropia è richiesto per preparazioni semisolide e per alcune sospensioni ed emulsioni liquide che devono essere versate o spalmate facilmente pur mantenendo una consistenza elevata finché rimangono nel loro contenitore.

Esempio: una sospensione è stata destabilizzata dopo agitazione (è stata quindi resa meno viscosa).

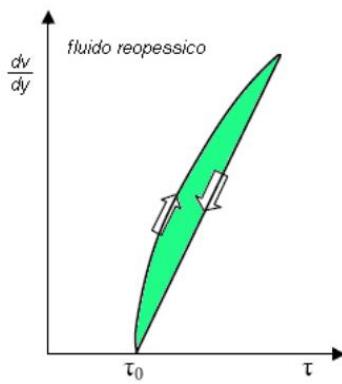
Sappiamo però che, per essere costante nel tempo, la fase esterna deve avere una certa stabilità e che si deve avere un certo grado di flocculazione. Se la sospensione ha proprietà tissotropiche, al termine della sollecitazione si andrà a riformare la struttura iniziale nel più breve tempo possibile; per questo motivo, avere un fluido con proprietà pseudoplastiche o plastiche e tissotropiche è un vantaggio, poiché rimarrà stabile all'interno del contenitore.

Una sospensione tissotropica ben formulata, per esempio, non deve sedimentare facilmente nel contenitore ma deve diventare fluida per agitazione e restare tale per il tempo necessario al prelievo della dose alla sua assunzione. Inoltre, dovrà successivamente riacquistare più o meno rapidamente la consistenza iniziale in modo da mantenere omogeneamente disperso il solido.

Un comportamento del genere è richiesto per emulsioni/creme. La maggior parte delle emulsioni farmaceutiche sono reologicamente sistemi non Newtoniani (plastici o pseudoplastici) che diventano più fluidi quando sono sottoposti a forze di taglio.

In generale, questo comportamento è molto più importante per i liquidi che per i semisolidi; queste ultime, infatti, sono sistemi con viscosità di per sé molto maggiore e, una volta fluidificati, rimangono comunque sistemi abbastanza viscosi.

Fluidi reopessici

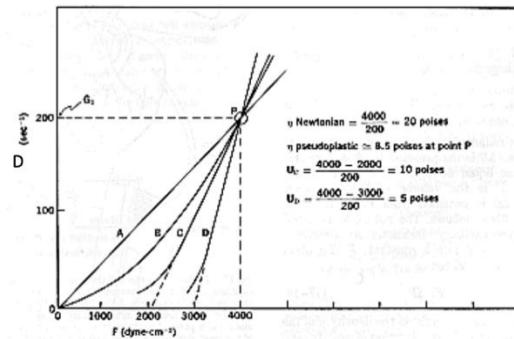


Tipica di sistemi dilatanti dove la viscosità aumenta all'aumentare del tempo di flusso; nella curva di ritorno rappresentata da D su τ, il ritorno è spostato a destra. Questo tipo di comportamento è spesso problematico perché, anche a risposo, la sollecitazione e l'attrito sono così elevati che il reticolo impiega moltissimo tempo per ritornare allo iniziale e, anche nella curva di ritorno, si andranno a formare sistemi molto viscosi. Sono fluidi che presentano caratteristiche reologiche tempo dipendenti. In questo caso si ha il 100 % del recupero della struttura originale dopo un certo tempo dal termine della sollecitazione.

Determinazione della viscosità

Per determinare la viscosità si usa il viscosimetro. Non è possibile usare gli stessi viscosimetri per tutti i fluidi dal momento che questi hanno comportamenti reologici differenti.

Ad esempio, la velocità di taglio in un sistema newtoniano è proporzionale allo sforzo di taglio; gli strumenti che operano ad una sola velocità di taglio vanno quindi utilizzati soltanto per questo tipo di fluidi, altrimenti si commettono errori molto grossolani nella determinazione di η .



Per ottenere i reogrammi completi è invece opportuno utilizzare apparecchiature capaci di operare a varie velocità di taglio.

I viscosimetri utilizzati per fluidi newtoniani sono:

- viscosimetro capillare
- viscosimetro a caduta di sfera

Per i fluidi non newtoniani, invece viene utilizzato il viscosimetro a corpo rotante o rotazionali.

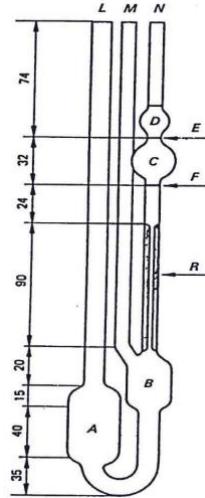
Viscosimetro capillare (o viscosimetro di Ubbelohde) FU XII Ed.

(0.4 - 16000 cP). I liquidi non devono essere troppo viscosi o si commetterebbero errori troppo elevati.

Lo strumento si basa sulla misura del tempo di flusso, ovvero del tempo impiegato dal liquido in esame a passare tra due tacche del capillare rispetto ad un liquido di riferimento (che normalmente è l'acqua), sotto l'azione di una pressione costante.

La viscosità è data dalla seguente equazione:

$$\eta_1 = \frac{d_1 \cdot t_1}{d_2 \cdot t_2} \cdot \eta_2$$



Dove:

- η_1 e η_2 viscosità del liquido incognito e di quello standard
- d_1 e d_2 densità del liquido a viscosità incognita e di quello standard
- t_1 e t_2 tempi di deflusso dei due liquidi attraverso il capillare

i valori di d e η dell'acqua sono uguali a 1, quindi sarà sufficiente dividere per il tempo che l'acqua ci mette a passare tra i due capillari

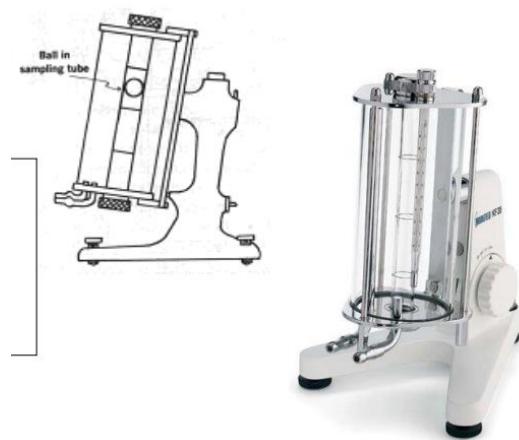
$T = 20^\circ\text{C} \pm 0,1$. La temperatura deve essere costante altrimenti si avranno valori diversi di η .

Viscosimetro a caduta di sfera (o viscosimetro di Hoepppler)

(0.5 - 200000 cP).

Una sfera di acciaio, a temperatura costante, viene fatta cadere in un tubo (di diametro maggiore rispetto al capillare del viscosimetro di Ubbelohde) riempito con il liquido in esame.

Si determina il tempo necessario affinché la sfera passi fra i due segni (per buoni risultati $t > 30$ s).



La viscosità è data da:

$$\eta = t (d_s - d_f) B$$

Dove:

- **t = intervallo di tempo**
- **d_s = densità della sfera**
- **d_l = densità del liquido**
- **B = cost. caratteristica dello strumento**

In questo caso il range di viscosità è più ampio ed è possibile calcolarne il valore anche di fluidi newtoniani molto più viscosi.

Quali strumenti utilizzare per misurare la viscosità dei fluidi?

Fluidi Newtoniani

Per i fluidi newtoniani dobbiamo utilizzare viscosimetri che sono:

- viscosimetro capillare
- viscosimetro a caduta di sfera

Questi viscosimetri non permettono di variare la velocità di taglio, quindi vanno bene per i fluidi che hanno viscosità costante.

Fluidi Non Newtoniani

Per i fluidi non newtoniani dobbiamo utilizzare viscosimetri rotazionali che si dividono in due tipi:

- o viscosimetri assoluti
- o viscosimetri relativi

Differenza

I viscosimetri assoluti ci restituiscono un valore assoluto, significa che il dato che ottengo lo posso confrontare con qualsiasi altro dato fatto con lo stesso viscosimetro assoluto che significa che ha dimensioni specifiche, standard come da farmacopea. Il valore che io ottengo lo posso confrontare perché appunto è un valore assoluto.

Viceversa se utilizzo un viscosimetro relativo sono dei viscosimetri in cui questo parametro viene misurato all'interno di un sistema che non ha una geometria fissa o definita, ma può cambiare (per esempio un becker, posso usare un becker da 50ml, uno da 100ml) e di conseguenza il valore che ottengo è relativo che non può essere confrontato con un valore di viscosità assoluta, ma nemmeno con un valore di viscosità relativa ottenuta con viscosimetri con geometria differente e in questo caso tra l'altro dobbiamo usare sempre un liquido di riferimento.

I viscosimetri assoluti come viscosimetri rotazionali sono quelli più usati e possiamo avere tre tipi di geometrie differenti:

- a cilindro assiale** → è l'unico riportato in farmacopea. Qui abbiamo due cilindri che ruotano, uno dentro l'altro e nell'intercapedine tra i due cilindri andiamo a mettere il fluido di cui vogliamo misurare la viscosità.
- piastra cono** → qui il fluido viene messo al di sopra della piastra e inseriamo a immersione il cono, la cui punta deve toccare la piastra
- piatti paralleli** → qui abbiamo due piatti all'interno del quale c'è il liquido e il piatto interno ruota andando via, terminare uno scorrimento che verrà misurato dal viscosimetro

- Il viscosimetro a cilindro assiale viene usato per liquidi che non sono troppo viscosi, va bene per:
 - emulsioni
 - sospensioni

Per i gel e le creme diventa un po' complesso misurare , il sistema da un errore perché viscosità troppo elevate non si riescono a registrare.

- I viscosimetri a piastra cono e piatti paralleli vengono usati per quei sistemi per viscosità maggiore:
 - piastra cono viene usato per sostanze molto viscose, ma non ci devono essere particelle in sospensione
 - piatti paralleli ci possono essere anche particelle in sospensione , fibre per sistemi più viscosi

Viscosimetro a cilindrico assiale

Questo viscosimetro a cilindro assiale è quello riportato nella farmacopea. Viene fatto ruotare il cilindro assiale, nell'intercapedine viene inserito il liquido e il liquido in base al suo attrito interno porterà in rotazione il cilindro interno quindi grazie alla forza trasmessa dalla rotazione del primo cilindro il liquido manderà in rotazione il secondo cilindro. Si registra lo sforzo di taglio. Faccio ruotare ad una determinata velocità di taglio il cilindro esterno, registro lo sforzo di taglio legato allo sforzo di torsione del cilindro interno. Subirà uno sforzo nella rotazione legato alla viscosità del liquido stesso. Io posso misurare grafici

come curve di flusso o costruire grafici di curve di viscosità se lo strumento restituisce valori di curve di viscosità.

Esempio: formula che utilizza il viscosimetro per calcolare il valore di viscosità (non è da sapere, semplicemente tiene conto della velocità angolare del cilindro interno e del momento della forza di torsione)

C'è questo cilindro esterno, i rotori interni possono avere dimensioni diverse, posso essere più o meno grandi e vengono selezionati in funzione del tipo di liquido.

Il cilindro esterno essendo termostatato non può ruotare, rimane fisso, viene inserito il liquido e quello che ruota è solo il cilindro interno. Vado a misurare lo sforzo di torsione del cilindro interno legato alla viscosità del fluido.

La termostatazione serve perché e voglio misurare la viscosità di un fluido alla temperatura corporea devo termostatare il sistema.

Viscosimetri relativi

I viscosimetri relativi non presentano una geometria definita perché abbiamo il rotore interno, ma il recipiente esterno può essere di qualsiasi dimensione. Anche in questo caso registriamo lo sforzo di torsione e la velocità angolare, ma esprimiamo un valore in funzione dello strumento che stiamo utilizzando e rispetto a un liquido di calibrazione. Prima di eseguire la misura di viscosità devo calibrarlo con un liquido certificato che viene fornito con il viscosimetro, dopodiché una volta che ho calcolato questo valore di riferimento (si indica con K e viene calcolato in base al liquido di certificazione), posso inserire il mio liquido e misurare la sua viscosità relativa.

L'importante è sempre definire a quale temperatura sto facendo queste misure di viscosità e indicare quale tipo di viscosimetro sto usando, se è relativo o assoluto, perché i valori non sono confrontabili.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE MINORI

Le vie di somministrazione minori non sono le vie di somministrazione meno importanti, ma minori perché la via di somministrazione specifica, ci sono meno preparazioni che vengono usate per questa via di somministrazione. Queste vie sono:

- via auricolare
- via nasale
- via oftalmica

PREPARAZIONI AURICOLARI

Per quanto riguarda le preparazioni auricolari, la stragrande maggioranza di queste preparazioni sono dei liquidi, esistono anche preparazioni semisolide o solide, ma prevalentemente liquide, che vengono istillate o spruzzate nel meato uditivo esterno:

- per un'applicazione particolare
- per fare lavaggi dell'orecchio

Sono preparazioni che contengono **un solo principio attivo** e una serie di eccipienti che servono per stabilizzare il tipo di preparazione, in base se si tratta di una soluzione, sospensione, emulsione o una preparazione semisolida. Quindi:

- Modificatori di pH
 - Solubilizzanti
 - Conservanti
- (eccipienti di cui abbiamo già parlato)

Queste preparazioni **non** hanno il requisito della sterilità, sono eccipienti che devono andare a contatto con il meato uditivo esterno per cui non devono irritare i tessuti, ma non necessariamente l'acqua deve essere sterile. L'unico caso in cui è richiesta la sterilità di queste preparazioni è quando la membrana è lesa, si parla di orecchio lesso e in questo caso la preparazione potrebbe entrare nel meato uditivo interno ed è richiesta la sterilità, se deve rimanere esterna no. Normalmente abbiamo dei contenitori **multidose**, difficilmente sono a dose unica ed essendo multidose dobbiamo avere **conservante**; se il principio attivo ha proprietà antimicrobiche, in questo caso la farmacopea ci dice che possiamo anche non aggiungere il conservante.

- Le **gocce** sono preparazioni rimaste nella preparazione galenica. Sono spray molto comodi da applicare o dispositivi che hanno il beccuccio del contenitore già con il contagocce inserito. Esempi:
-otalgan (a base di un anestetico locale)
-tobradex (a base di tobramicina)

Questi vengono usati in caso di infezione, otite o dolore intenso.

- Ci sono spray che sono anche in contenitori pressurizzati come abbiamo visto per le preparazioni per uso cutaneo.
- Polveri auricolari
- Tamponi
- Soluzioni di grande volume che servono per fare dei **lavaggi** nell'orecchio nel caso dei tappi di cerume per cui è necessario lavare frequentemente l'orecchio

Per questa via di somministrazione abbiamo solo un **effetto locale**, non abbiamo per via auricolare un effetto sistematico.

Orecchio

L'orecchio è costituito da:

- meato uditivo esterno (qui andiamo a introdurre la preparazione)
- orecchio medio che comprende la membrana timpanica.
- orecchio interno

Meato uditivo esterno

Qui abbiamo una secrezione delle ghiandole sebacee che è il **cerume**, che è costituito sia da cellule morte e anche un fluido molto oleoso e viscoso che contiene sostanze lipofile (grassi), ma ci sono anche proteine, lipoproteine e una componente acquosa.

Ci sono preparazioni che vengono applicate nel meato uditivo esterno solo per andare a rimuovere cerume, senza avere un'attività farmacologica specifica e si chiamano **agenti cerumolitici**. Questi agenti cerumolitici sono a base di tensioattivi (diottolsolfosuccinato sodico e polossameri). Entrambi appartengono alla categoria dei tensioattivi ad alto HLB, sono tensioattivi idrofili. La funzione di questi tensioattivi qual è? i tensioattivi fanno le micelle, quindi diluiscono il cerume, formano le micelle e con i lavaggi piano piano andiamo a rimuovere tutto questo corpo estraneo.

Se abbiamo un'**otite esterna**, se la membrana timpanica non è lesa possiamo aggiungere le gocce dell'antibatterico o dell'anestetico. Nel caso in cui l'infezione è un'**otite media** e quindi arriva nell'orecchio interno fino alle *trombe di Eustachio*, dobbiamo associare al trattamento locale il trattamento per via orale.

Le categorie terapeutiche che possiamo usare sono:

- cortisonici
- antibatterici
- anestetici

Come veicolo viene quasi sempre utilizzato un veicolo acquoso che però non è acqua. Perché non si usano gocce o spray a base di acqua?

Se io metto una goccia di acqua nell'orecchio appena mi metto dritta potrebbe uscire perché l'acqua ha una viscosità bassa e quindi il tempo di resistenza nel meato uditivo sarebbe troppo breve. Si usano veicoli **più viscosi** a base di **glicerina**, questa ha una viscosità più elevata e nei casi di infiammazione, infezione, serve anche per ridurre la turgidità dei tessuti, riesce ad assorbire. La glicerina anidra è uno degli eccipienti più usati.

Additivi che troviamo spesso in queste preparazioni sono:

- PVP (come viscosizzante e solubilizzante)
- glicole dietilenico-monoetiletere
(sono tutti flaconi da 10ml)

PREPARAZIONI NASALI

Questa via di somministrazione non è molto usata. Le preparazioni nasali possono essere:

- Liquide
- Semisolide
- Solide (queste possono essere somministrate direttamente nella cavità nasale)

Per via nasale io posso avere:

- sia un **effetto locale** (agire a livello di una patologia e a livello di una mucosa nasale)
- sia un **effetto sistemico** (perché il principio attivo può essere assorbito dalla mucosa nasale)

Le preparazioni possono essere:

-multidose (conservanti)

-monodose

E in base al tipo di preparazione contengono una serie di eccipienti.

Cavità nasale

La cavità nasale è una via di somministrazione molto particolare perché occupa una superficie che sembra piccola, ma non lo è perché comprende circa 150cm² e un volume complessivo di 15 mL. Partendo dalla parte anteriore e andando verso l'interno possiamo distinguere tre regioni:

- regione **vestibolare** (esterna → quella delle narici)
- regione **olfattiva** (sensoriale)
- regione **respiratoria** (posteriore)

In quest'ultima zona un'aria superficiale maggiore rispetto a tutte le altre aree; la mucosa nasale ha uno spessore ridotto, quindi non rappresenta una barriera così elevata e soprattutto è fortemente vascolarizzata, ci sono tanti capillari al di sotto (responsabili dell'assorbimento e dell'effetto sistemico). Possiamo sfruttare questa via di somministrazione non solo per un effetto locale, ma anche per avere un effetto sistemico di un principio attivo. Questa via di somministrazione non è da confondere con la via di somministrazione che arriva attraverso la bocca, questa arriva direttamente dalla trachea, ai bronchi, ai bronchioli. Attraverso questa via invece abbiamo l'assorbimento capillare nel circolo sistemico.

Gli agenti terapeutici che vengono somministrati per questa via sono:

- Decongestionanti nasali
- Cortisonici nel caso di riniti allergiche o raffreddori
- Antistaminici (nel caso di allergie)
- Vaccini (questi possono essere insufflati per stimolare una risposta immunitaria nel caso di infezioni virali o batteriche)
- Farmaci che sono possono essere usati per avere un effetto sistemico

Elenco delle specialità medicinali che vengono usate per la somministrazione nasale che sono in commercio in Italia. Se andiamo a vedere qual è l'indicazione terapeutica della maggior parte di queste preparazioni vedremo che sono tutti decongestionanti nasali cortisonici quindi anti-infiammatori, però vediamo due preparati che vengono usati per avere un effetto sistemico (nel diabete e nel carcinoma della prostata) :

- Migranal
- Imigran

Queste vengono usate per il trattamento dell'emicrania, questa è un'applicazione specifica della via nasale.

Per questa via di somministrazione abbiamo un canale di comunicazione diretta con il **sistema nervoso centrale**. Per raggiungere il sistema nervoso centrale un farmaco deve essere assorbito, si trova nel sangue e per arrivare al cervello deve passare una barriera ematocefalica, questa è una barriera estremamente lipofila per cui permeano pochissimi farmaci. La via nasale permette di bypassare la barriera ematocefalica. Questa ha aperto uno studio di principi attivi che devono agire a livello centrale usando come via di somministrazione la via nasale.

Parlando dell'**effetto locale** il dosaggio principale per questa via di somministrazione è che andiamo a veicolare il principio attivo a livello del sito d'azione, riusciamo a erogare un dosaggio esatto, è una dose riproducibile. Gli effetti collaterali sono minimi, ma a volte essendo sede di infiammazione potrebbe essere

difficile insufflare la dose di principio attivo. Il device (?) è vantaggioso poiché protegge la preparazione dall'ossidazione, da degradazione, da microrganismi, è un dispositivo che aumenta la stabilità del tempo della nostra preparazione.

Se pensiamo alla via nasale come una via per ottenere un **effetto sistemico**, la preparazione che insuffliamo nella cavità nasale dovrà arrivare alla mucosa respiratoria e attraversarla e quindi dobbiamo vedere com'è fatta questa mucosa.

C'è uno strato in cui possiamo distinguere quattro tipi di cellule differenti, partendo da sinistra abbiamo:

-Cellule cilindriche senza ciglia ma con microvilli

-Goblet cells (secernano il muco nasale)

-cellule basali

-cellule con microvilli e ciglia

-al di sotto abbiamo il tessuto connettivo e subito dopo i capillari che permettono l'assorbimento del principio attivo

Una caratteristica di questo epitelio è che nella parte alta queste cellule sono tenute vicine strette dalle **gap junctions** (giunzioni strette che ci sono in tutte le mucose, nell'intestino, nella mucosa dell'occhio, che tengono le cellule legate tra di loro). Queste giunzioni strette si possono aprire per rappresentare una via di passaggio tra una cellula e l'altra attraverso l'epitelio mucosale. Sopra queste cellule abbiamo uno strato di muco che è anche abbastanza spesso e presenta sia una parte di sol che una parte di gel. E' costituito da acqua in cui sono sciolti sali minerali, mucina (glicoproteina), albumina e altre sostanze proteiche (IGA, IGG, enzimi, inibitori delle proteasi, prostraglandine, quindi la composizione del muco nasale è molto complessa). Sopra le cellule abbiamo uno strato di muco abbastanza spesso che rappresenterà un'ulteriore barriera che è l'ingresso dei farmaci, un farmaco dovrà attraversare questo strato di muco e poi l'epitelio per essere assorbito.

Vantaggi

Le ciglia ci sono perché hanno un motivo fondamentale, servono per proteggere le vie aeree inferiori dall'ingresso di microrganismi, rappresentano una difesa e si oppongono anche all'ingresso di farmaci.

Abbiamo uno strato di muco che è viscoso e intrappola le sostanze, il movimento delle ciglia spostano tutto il particolato verso la rinofaringe e potrebbero andare a ridurre l'assorbimento di un candidato farmaco.

Questo va preso in considerazione quando vado a valutare una via di somministrazione per ottenere un effetto sistemico. Questa via di somministrazione nasale ha vantaggi importanti perché:

- Essendo molto vascolarizzata l'assorbimento è rapido
- Anche qui posso veicolare la dose esatta di attivo senza che venga degradato dal tratto intestinale, posso avere un passaggio diretto al sistema nervoso centrale, sono vantaggi molto importanti.

Limitazioni

D'altra parte però ci sono limiti legati a caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo e sono:

-peso molecolare (principi attivi con un peso molecolare elevato permeano difficilmente).

-principio attivo deve essere attivo a basse dosi, perché se ho bisogno di un dosaggio molto elevato non posso somministrare per via nasale dei volumi molto grandi, più il principio attivo è potente e più rappresenta un vantaggio.

-se ci sono patologie queste alterano il processo di assorbimento

-c'è un'elevata variabilità tra individuo e individuo

Un candidato farmaco per svolgere un effetto sistemico dovrebbe essere:

-il più solubile possibile in acqua

-basso peso molecolare

-essere molto potente

-non dare irritazione

-non essere usato per una terapia cronica (questa via normalmente viene usata sulla cute)

Tutto questo serve per favorire l'assorbimento trans-mucosale che avviene in quattro fasi. Il device deve:

-spruzzare la preparazione a livello della mucosa nasale, più lo riesce a veicolare

-la formulazione deve depositarsi, non è che il liquido arriva e poi defluisce, per poter permeare dobbiamo fare in modo che la formulazione rimanga nel sito di somministrazione il più a lungo possibile. Dopodiché la formulazione dovrà rilasciare il principio attivo che permea prima dallo strato di muco e poi attraverso la mucosa respiratoria.

La deposizione della formulazione è una caratteristica che dipende da come io vado a formulare la mia preparazione, come tecnologo farmaceutico posso aumentare il tempo di contatto della preparazione sulla mucosa, poi devo fare in modo che il principio attivo sia liberato dalla formulazione (rilascio) e poi il passaggio attraverso il muco e le cellule epiteliali. Per promuovere l'assorbimento possiamo aggiungere promotori dell'assorbimento, il passaggio attraverso la mucosa può avvenire o per via trans-cellulare o per via para-cellulare.

Che caratteristiche hanno questi due trasporti?

La via trans-cellulare (attraverso le cellule) → è una via preferenziale per i farmaci lipofili

La via para-cellulare avviene negli spazi che ci sono tra una cellula e l'altra → questi canali sono idrofili

Lezione di Tecnologia Farmaceutica #30 del 30/05/2023

Docente: Beatrice Albertini

Sbominatore: Stomeo Eleonora

Revisore: Elisabetta Donati

L'assorbimento attraverso la mucosa nasale avviene per due vie principali:

1. VIA TRANSCELLULARE o lipofila, attraverso le cellule;
2. VIA PARACELLULARE attraverso gli spazi intercellulari o i pori acquosi;

Meccanismi di trasporto:

1. trasporto passivo
2. trasporto mediato da carriers
3. transcitosi
4. trasporto attraverso le tight junctions

La cinetica di permeazione attraverso la mucosa nasale è descritta dalla **PRIMA LEGGE DI FICK**:

$$dQ/dt = (DP/h) (c_2 - c_1) = K (c_2 - c_1)$$

D= coefficiente di diffusione del farmaco attraverso la membrana (cm²/s)

P = coefficiente di ripartizione del farmaco tra membrana e veicolo

h = spessore della membrana

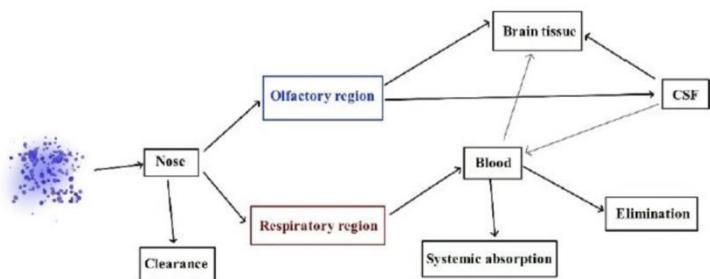
(c₁-c₂) = differenza di concentrazione del farmaco ai due lati della membrana

K = coefficiente di permeabilità del farmaco attraverso la membrana (cm/s)

Le barriere che possono ostacolare il trasporto del farmaco sono molte:

1. Passaggio attraverso il muco (composizione e clearance muco- ciliare)
2. Inattivazione enzimatica
3. Permeabilità della membrana

Per promuovere la permeabilità di un principio attivo che viene ostacolato:



1. Aumentano la solubilità del farmaco
2. Alterano le proprietà reologiche del muco
3. Inibiscono gli enzimi, per es. le proteasi
4. Aumentano la fluidità dello strato lipidico attraverso interazioni con i componenti lipidici e proteici,
5. Alterano le tight junctions per interazione con il calcio o la struttura delle macromolecole coinvolte nella formazione delle giunzioni intercellulari
6. Aumentano il tempo di contatto tra farmaco e mucosa
7. Aumentano il flusso ematico.

Somministrazione nasale: trasporto al SNC

Differenza tra la regione respiratoria e quella olfattiva:

quando si va ad insufflare la preparazione a livello della cavità nasale se raggiunge la regione respiratoria, quindi, passa attraverso la mucosa, arriva nei capillari e a questo punto passa la barriera ematoencefalica e arriva a livello cerebrale: effetto sistemico

Ma la via diretta avviene attraverso la regione olfattiva perché se la preparazione viene insufflata nella parte alta dov'è ci sono i nervi olfattivi e vari bulbi, lungo queste terminazioni e le terminazioni del trigemino il farmaco passa e arriva direttamente al sistema nervoso centrale, si evita il passaggio nella barriera ematoencefalica.

Forme Farmaceutiche

Si possono distinguere varie categorie di preparazioni nasalì:

1. Gocce nasalì e spray nasalì liquidi: sono soluzioni, emulsioni o sospensioni da instillare o nebulizzare nelle cavità nasalì. Le gocce nasalì sono generalmente confezionate in recipienti multi-dose muniti di un adatto applicatore. Gli spray nasalì liquidi sono confezionati in contenitori dotati di nebulizzatore o in contenitori pressurizzati forniti di un idoneo dispositivo di somministrazione, con o senza valvola dosatrice
2. Polveri nasalì, le dimensioni non devono essere tali da raggiungere le vie aeree inferiori o esalate. Si sciolgono velocemente nel muco nasalì.
3. Preparazioni semisolide nasalì (unguenti, creme e geli). Prolungano il tempo di contatto tra farmaco e mucosa nasalì, rispetto alle
4. Formulazioni liquide. Es. gel nasalì sistematico di vitamina B12 in alternativa alle iniezioni intramuscolari
5. Lavaggi nasalì, soluzioni acquose isotoniche per la pulizia della cavità nasalì: per evitare passaggi osmotici attraverso la mucosa nasalì indesiderati, perché per esempio ci sono degli spray che invece sono ipertonici. L'ipertonicità di una soluzione per via nasalì serve a richiamare acqua attraverso la mucosa, quindi, servirà per ridurre la turgidità dei tessuti, cioè per sfiammare.
6. Bastoncini nasalì (si sciolgono o fondono alla T corporea); poco utilizzati. Agiscono come le supposte: se sono idrofili si sciolgono nel muco nasalì, se sono liofilizzati consono alla temperatura corporea.

Gocce Nasali

Le preparazioni nasali acquose sono generalmente isotoniche e possono contenere eccipienti, per esempio per correggere la viscosità della preparazione, per correggere o stabilizzare il pH, per aumentare la solubilità del principio attivo o per stabilizzare la preparazione.

- Range pH 5.5-6.5;
- Isotoniche con i fluidi nasali;
- La viscosità è simile a quella del muco questo perché per aumentare il tempo di residenza in sito a livello della cavità nasale è necessario aumentare la viscosità delle preparazioni;
- Conservanti nei multi-dose

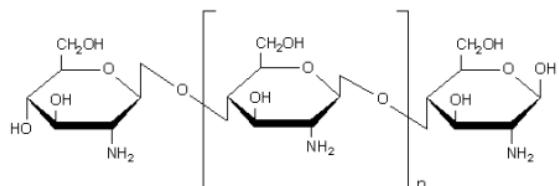
Le preparazioni liquide più usate sono soluzioni o sospensioni:



Mucoadesione

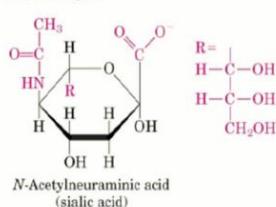
Cosa bisogna fare per aumentare il tempo di contatto: innanzitutto, aumentare il tempo di contatto significa che la preparazione agisce per più tempo ma che si favorisce anche la permeazione attraverso la membrana; perciò, è vantaggioso sia per un effetto locale che per un effetto sistemico. Ciò che si cerca di ottenere una preparazione **muco-adesiva**, che in qualche modo riesca a aderire alla mucosa per più tempo possibile.

Si possono introdurre delle macromolecole che sono in grado di interagire con uno dei componenti principali che è la **mucina (glicoproteina)**; queste molecole con la mucina possono formare dei legami idrogeno, ionici, covalenti, van der waals. Più legami si formano con la mucina più la preparazione rimane a contatto con la mucosa. I polimeri muco-adesivi sono gli **idrocolloidi** tra questi c'è anche il **chitosano**.



Il chitosano è un polisaccaride lineare composto da Dglucosamina e N-acetyl-D-glucosamina, legate tramite legami β (1-4).

Acidic sugars



Questo polimero avendo questo gruppo amminico nel pH fisiologico è protonato, ha la capacità di andare ad interagire in modo selettivo con la mucina perché i residui di acido sialico appunto interagiscono con il gruppo amminico protonato del chitosano e aderire fortemente alla mucosa.

PREPARAZIONI OFTALIMCHE

Si tratta di preparazioni destinate ad essere applicate sul bulbo oculare, o più in dettaglio sulla cornea o nel sacco congiuntivale.

Possono essere di natura liquida o semi-solida, ma anche impianti solidi.

Definizione FU XII Ed.:

- *Le preparazioni oftalmiche sono preparazioni liquide, semisolide o solide da applicare sul bulbo oculare e/o sulla congiuntiva o da introdurre nel sacco congiuntivale.*

Comprendono:

- Colliri (soluzioni o sospensioni).
- Bagni oculari.
- Polveri per colliri e per bagni oculari.
- Preparazioni oftalmiche semisolide (unguenti idrofili e lipofili e geli idrofili).
- Inserti oftalmici.

Le preparazioni più comuni sono i colliri, prevalentemente si tratta di soluzioni ma si possono anche trovare delle sospensioni.

Esistono poi i “lavaggi oculari”, polveri diluite estemporaneamente, unguenti, geli (questi ultimi due rientrano tra i semi-solidi) e inserti (solidi).

Principali classi di farmaci oftalmici

Possono essere impiegati farmaci a scopo terapeutico o diagnostico o per entrambi (es. atropina, pilocarpina...).

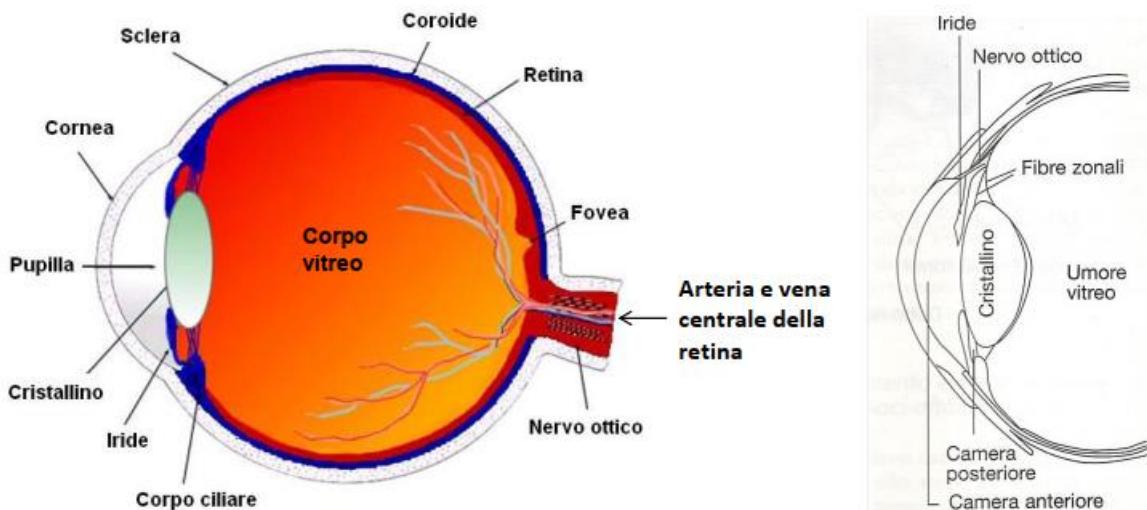
- Antibatterici.
- Antifungini.
- Antivirali.
- Antinfiammatori (steroidi e non).
- Midriatici e cicloplegici (per scopo diagnostico, usati per analizzare il fondo oculare. Il midriatico provoca la dilatazione della pupilla, il cicloplegico provoca il rallentamento del movimento della palpebra).
- Antiglaucoma (miotici, β-bloccanti, inibitori dell'anidrasi carbonica, prostaglandine...).
- Decongestionanti oculari.

- Farmaci per il trattamento dell'occhio secco (legata alla riduzione della secrezione del film lacrimale).

Cenni sulla struttura dell'occhio

Con una preparazione oftalmica possiamo avere un'azione locale o sistemica, per cui è interessante capire con quali membrane ed epitelii essa va ad interagire.

L'occhio è un organo con una struttura abbastanza complessa.



- Esternamente c'è la sclera che continua con la cornea, e dietro la cornea si trova il cristallino.
- Anteriormente si vedono, oltre al cristallino, anche l'iride e il corpo ciliare.
- Internamente si trovano invece la retina, il nervo ottico e tutte quelle parti più delicate che devono essere protette dal corpo esterno.
- Vi sono inoltre una serie di capillari arteriosi e venosi che portano le sostanze nutritive (la cornea non è vascolarizzata).

L'organo è suddivisibile in tre camere:

- Camera anteriore (compresa tra cornea e iride).
- Camera posteriore (è la più piccola, compresa tra l'iride e il corpo ciliare).
- Camera del vitreo (è la più ampia).

Le prime due contengono umor acqueo, la terza contiene umor vitreo (dalla consistenza gelatinosa).

L'umor acqueo è caratterizzato da una pressione specifica detta *intraoculare* (IOP) importante per una corretta visione, il cui valore fisiologico è attorno i 20 mmHg.

Vi sono patologie per cui una IOP elevata altera la percezione del campo visivo fino al sopraggiungere della cecità, si parla di *glaucoma*.

Il bulbo oculare ha una parete costituita da tre tuniche:

- **Tunica esterna**

Fibrosa (costituita per 1/6 dalla cornea, perfettamente trasparente e nella restante parte dalla sclera, bianca opaca).

Sia la cornea che la sclera formano una tunica protettiva per le delicate strutture che si trovano all'interno dell'occhio.

- **Tunica media (uvea)**

E' pigmentata e vascolarizzata; contiene iride, corpo ciliare e coroide; l'infiammazione della tunica media prende il nome di *uveite*.

- **Tunica interna**

Nervosa, rappresentata dalla retina.

La prima tunica che entra a contatto con il medicinale sono in primis la cornea e la sclera (quindi la tunica media).

- **Sclera**

La sclera è rivestita dalla congiuntiva, una sottile membrana mucosa (l'infiammazione della congiuntiva prende il nome di congiuntivite), che forma il sacco congiuntivale, importante nell'instillazione e nella ritenzione oculare delle medicazioni topiche. Al massimo trattiene 30 µL.

La congiuntiva presenta 5-15 strati di cellule epiteliali squamose con tight junction (giunzioni strette) nella parte apicale terminale.

E' più permeabile rispetto alla cornea (via paracellulare e transcellulare) ed è altamente vascolarizzata.

- **Cornea**

La cornea (formata da tre strati: Un epitelio, stroma ed endotelio) è assieme alla sclera la maggior via di penetrazione dei farmaci topici. Possiede diametro di 11,5 mm e spessore 0,5-0,7 mm, è più idrofobica della sclera.

L'epitelio di natura lipidica (5-7 strati di cellule non cheratinizzate) è continuo con quello della congiuntiva, e si rinnova ogni 5-10 giorni.

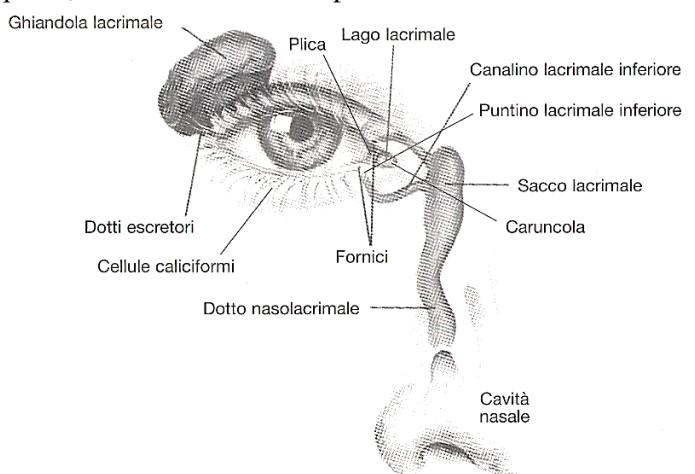
Secrezione lacrimale

La parte esterna dell'occhio è ricoperta dalle palpebre, che hanno funzioni protettive, contribuiscono allo spargimento del film lacrimale sulla cornea e ne impediscono l'evaporazione.

Il film lacrimare viene rinnovato con l'ammiccamento delle palpebre.

La secrezione lacrimale può costituire una risposta di emergenza a stimoli irritativi fisici, chimici o emotivi, o a stimoli riflessi quali luce intensa.

La presenza delle lacrime va considerata nella preparazione di una somministrazione oftalmica.



Le lacrime sono prodotte dalla ghiandola lacrimale, che si trova sotto la palpebra, la quale ha proprio la funzione di spargere su tutta la cornea il film lacrimale.

Esse sono a base acquosa e contengono:

- Elettroliti inorganici (Na^+ e K^+ e in misura minore Ca^{2+} , Cl^- e HCO_3^- come controioni) e glucosio.
- Macromolecole proteiche quali albumina, globulina e lisozima (circa in tota 0,7%).
- Abbiamo anche dei lipidi insaturi che formano uno strato monomolecolare e sono esteri del colesterolo a basso p.f. (35°C) in seguito a strutture insature e ramificate. I lipidi impediscono l'evaporazione del film lacrimale.

Le lacrime hanno una certa capacità tamponante (seppur non così alta), quindi può influire sul processo di ripartizione pH dipendente del farmaco: potere neutralizzante delle lacrime nei confronti degli acidi

Il pH delle lacrime è circa 7,4. Ad ogni ammiccamento vengono rilasciati 7 μL e basta qualche minuto per ristabilire il pH fisiologico.

Umor acqueo

Determina la pressione intraoculare (IOP), i cui valori normali si aggirano tra 21-25 mmHg (valore importantissimo per una corretta visione).

Soluti e farmaci accedono all'umor acqueo tramite l'epitelio ciliare e i vasi sanguigni.

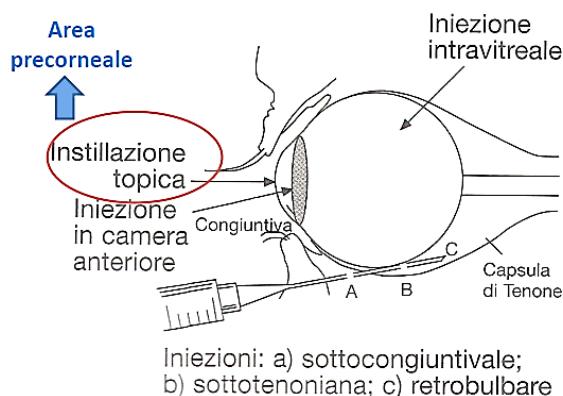
La funzione dell'umor acqueo è:

- Idromeccanica (stabilità dimensionale della funzione visiva).
- Trasporto di nutrienti, substrati, metaboliti per i tessuti non vascolarizzati dell'occhio (per es. la cornea).

Un aumento della IOP può provocare un danno alle strutture oculari e riduzione del campo visivo fino alla cecità (glaucoma, la cui causa è legata a difetti nel meccanismo di deflusso di umor acqueo).

Vie di somministrazione oculare (oftalmica)

Cosa possiamo somministrare per via oftalmica? Abbiamo vari tipi di vie di somministrazione:



- **Somministrazione all'area precorneale (via topica)**

Se andiamo a somministrare una preparazione liquida o semisolida si tratta della somministrazione nell'area precorneale (quella del collirio per intenderci, instillazione topica).

I farmaci oftalmici somministrati per via topica (precorneale) hanno lo scopo di esercitare un'azione locale sulle strutture oculari esterne o di penetrare la cornea (azione sistemica).

Preparazioni oftalmiche topiche possono essere:

- Soluzioni.
- Sospensioni.
- Microemulsioni.
- Unguenti/geli.
- Impianti.

Sono utilizzati per il trattamento di infezioni, infiammazioni, allergie, sechezza oculare, glaucoma e ulcerazione corneale, anestetici locali ed agenti diagnostici.

- **Somministrazione per via iniettiva**

Possiamo fare anche iniezioni a vari gradi di profondità (possono essere di tipo sottocongiuntivale, sottotenoniana o retrobulbare). Queste iniezioni consistono in preparazioni che devono avere le stesse caratteristiche delle iniettabili (che sono le stesse viste appunto nelle forme iniettabili, quindi stabili e apirogene).

Fattori di perdita precorneali nella somministrazione per via topica all'area precorneale

Bisogna considerare una caratteristica di questa via di somministrazione in quanto indipendentemente dall'effetto, quando si instillano preparazioni a livello precorneale abbiamo una perdita di quantità di medicinale (che viene appunto perso nell'atto della somministrazione).

Ecco quindi i fattori di perdita precorneale:

- **Secrezione lacrimale e drenaggio del liquido instillato**

Le gocce che fuoriescono dal contagocce sono circa 50 µL mentre il liquido che eccede i 30 µL viene eliminato attraverso il canale naso-lacrimale.

La goccia che viene rilasciata dal contagocce è quindi di circa 50 µL contro i 7 µL generalmente rilasciati dall'occhio stesso (una quantità sicuramente superiore anche alla capacità del sacco congiuntivale che è di 30 µL).

Fare una goccia più piccola tuttavia significherebbe rendere più difficile la somministrazione perché le gocce sarebbero difficilmente percepibili ad esempio dalle persone anziane, e i dispositivi (devices) da utilizzare per ottenere delle gocce più piccole sarebbero ben più costosi (quindi per questo motivo non è rilevante il fatto che viene perso un po' di medicinale durante la somministrazione).

La formulazione può essere inoltre responsabile della stimolazione lacrimale.

- **Legame farmaco-proteine**

Un ulteriore problema è dato dalle interazioni che il farmaco può avere con le sostanze presenti nel film lacrimale, potrebbe ad esempio legarsi al lisozima.

- **Degradazione enzimatica (metabolica) del farmaco nel film lacrimale**

- **Evaporazione lacrimale**

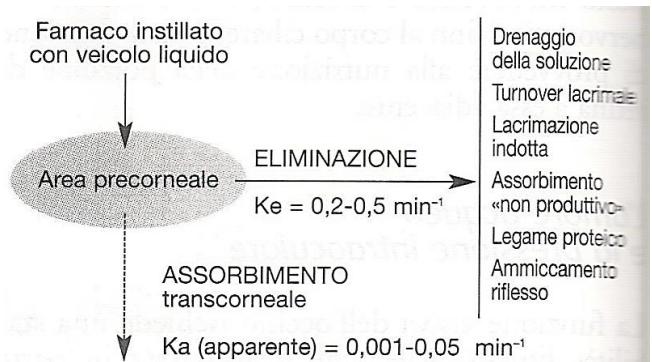
L'evaporazione lacrimale può modificare la concentrazione della soluzione instillata, influenzando la velocità di assorbimento transcorneale.

- **Assorbimento "non produttivo del farmaco" da parte dei tessuti non corneali**

Ad esempio, da parte di congiuntiva sclerale e palpebrale. Per assorbimento non produttivo del farmaco si intende che l'assorbimento potrebbe avvenire a carico di altre strutture anziché dalla cornea, raggiungendo la circolazione sistemica ed evitando l'effetto locale.

Dallo schema si noti come la costante di assorbimento sia minore della costante di eliminazione (ciò sta a significare che la maggior parte della dose andrà persa).

L'obiettivo è quindi quello di mirare ad aumentare il tempo di contatto del farmaco col sito di somministrazione (che generalmente è di pochi secondi).



Biodisponibilità oculare ed efficienza della permeazione corneale

L'assorbimento/eliminazione avviene in tre diversi distretti, nell'ordine:

- 1. Area precorneale**
- 2. Cornea**
- 3. Camera anteriore**

Farmacocinetica oculare:

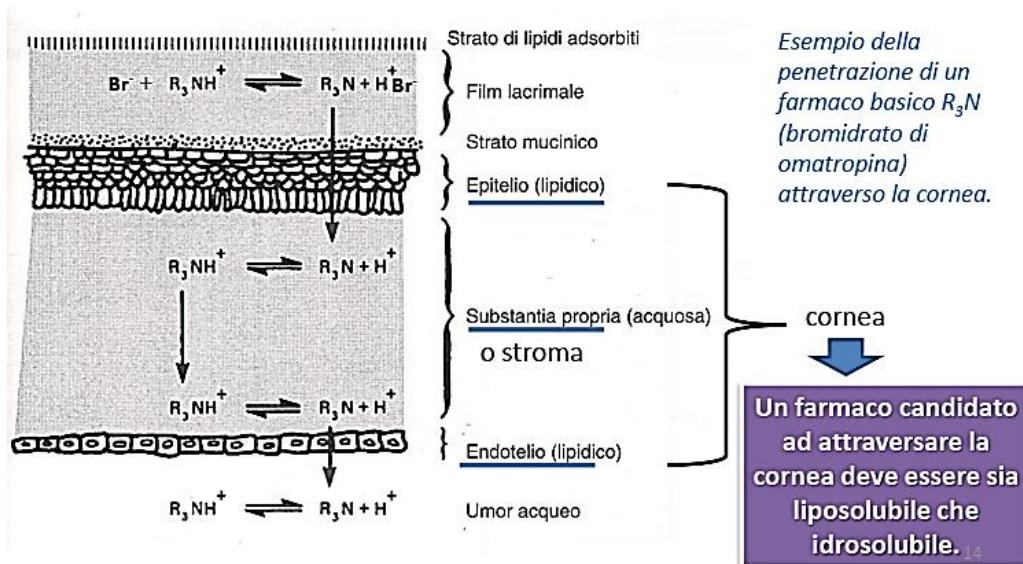
- L'assorbimento transcorneale deve essere veloce visto che il tempo a disposizione è molto breve a causa del drenaggio.
La formulazione deve quindi aumentare il tempo di contatto nell'area precorneale per ridurre appunto il drenaggio.
Il drenaggio causa la perdita precorneale della quantità di farmaco disponibile per esercitare l'effetto farmacologico richiesto.

L'efficienza della permeazione corneale dipende da:

- L'integrità della cornea.
- Le caratteristiche chimico-fisiche del farmaco (il fattore più importante).
- La formulazione.

Per quanto riguarda il principio attivo, essendo la cornea un epitelio di natura lipidica, essa sarà impermeabile a farmaci con un elevato peso molecolare ($\text{PM} < 1 \text{ KDa}$ per garantirne la permeabilità).

Vediamo ora l'influenza della ionizzazione di un farmaco nella permeazione corneale:



Chiaramente dobbiamo considerare i vari strati costituiti dall'epitelio stesso:

- La cornea possiede dall'alto verso il basso un epitelio lipidico, lo stroma idrofilo e un endotelio lipidico, al di sotto del quale si trova l'umor acqueo.
- Al di sopra della cornea abbiamo il film lacrimare e lo strato lipidico.
- Tra film lacrimare e la cornea è presente anche uno strato mucinico, costituito da mucina, una glicoproteina che ha il compito di proteggere, idratare e lubrificare la superficie dell'occhio e proteggerla da agenti chimici e batterici

Un principio attivo cosa fa quindi? Vediamo l'esempio dell'omatropina bromidrato, e vediamo come si comporta dal punto di vista acido-base.

Il farmaco viene formulato ad un pH lievemente acido rispetto a quello delle lacrime (7,4), in modo tale da protonarlo un po' e renderlo più solubilizzabile in soluzione.

A pH= 6, il rapporto ioni e base libera è uguale a circa 1000:1, calcolato secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalch.

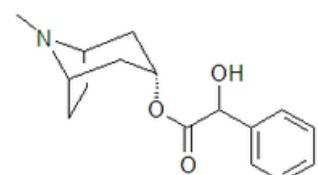
Solo la porzione indissociata passa attraverso le cellule dell'epitelio, si ionizza e poi si neutralizza ancora per attraversare l'endotelio, arrivando così all'umor acqueo.

Nello specifico:

1. Quando una goccia di omatropina bromidrato viene instillata sulla cornea, anche se il pH lacrimale è maggiore, esisterà una frazione non ionizzata, liposolubile, che penetrerà nell'epitelio.
2. Per poter diffondere attraverso lo stroma deve di nuovo trasformarsi nella forma ionizzata.
3. Solo la forma non ionizzata diffonderà attraverso l'endotelio per arrivare nell'umor acqueo.

L'omatropina bromidrato può quindi penetrare e attraversare la cornea grazie alla differente idro/liposolubilità delle due specie R_3NH^+ e R_3N .

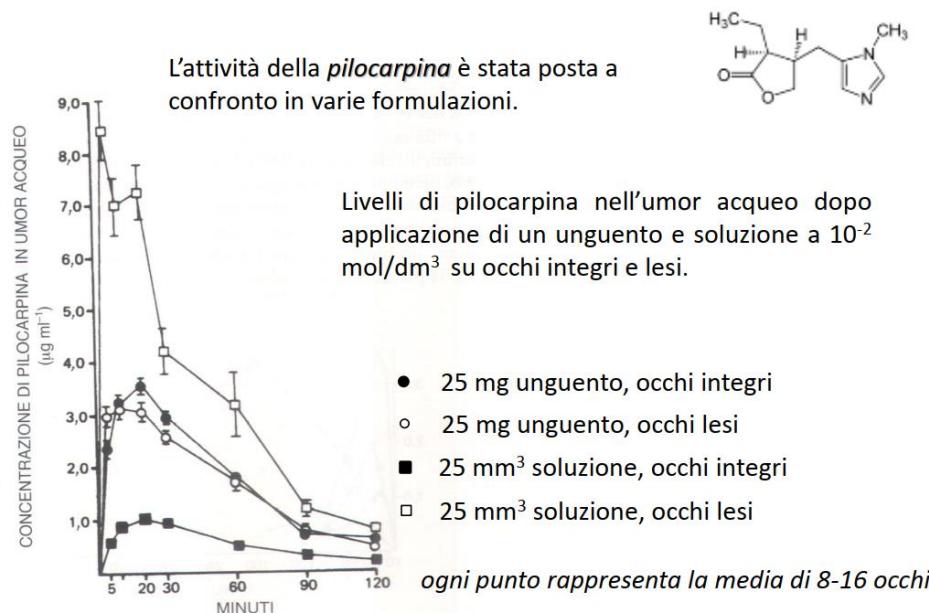
Influenza dell'integrità corneale e della formulazione



L'integrità della cornea è fondamentale per valutare l'assorbimento del principio attivo in quanto si comporta come una barriera.

Se la cornea è lesa (a causa di ulcere o infiammazioni) viene alterata la proprietà di barriera.

Il grafico sottostante confronta la concentrazione di pilocarpina ritrovata nell'umor acqueo somministrata con due diverse formulazioni (soluzione e unguento) su occhi di coniglio di vario tipo (integri e lesi).



Si vede visibilmente quando l'occhio è leso come cambia la concentrazione assorbita (il drenaggio non avviene più efficacemente e il farmaco viene abbondantemente assorbito rispetto all'occhio sano).

Per quanto riguarda l'unguento invece (semisolido) la differenza di assorbimento tra occhio sano e occhio lesi legata al drenaggio risulta ininfluente e non c'è una differenza significativa di assorbimento.

L'assorbimento per quanto riguarda una preparazione semisolida infatti è fortemente dipendente dalla formulazione, e non se la cornea è lesionata o meno.

Verrebbe da pensare che una semisolida sia meglio di una soluzione in termini di entità di assorbimento, ma in realtà l'utilizzo di una preparazione semisolida implica condizioni particolari (si somministrano solo di notte e bendati in quanto provocano offuscamento della visione).

Influenza della formulazione sull'assorbimento

Strategie atte a migliorare l'assorbimento del principio attivo alla camera anteriore dall'area precorneale:

- **Tensioattivi**

Agenti tensioattivi aumentano la solubilità acquosa di farmaci poco solubili ma interagiscono con le membrane incrementandone la permeabilità.

Ad esempio, il cloruro di benzalconio può avere qualche effetto sulla permeabilità corneale, in quanto interagisce con i lipidi del film lacrimale, alterando completamente l'idratazione dell'occhio quando se ne fa un uso cronico (questo sebbene sia impiegato nella formulazione come batteriostatico e battericida).

- **Ciclodestrine**

Ci sono delle alternative ai colliri con il cloruro di benzalconio, Una di esse sono le ciclodestrine, oligosaccaridi ciclici con nucleo idrofobico e una superficie esterna idrofila.

Esiste uno stato di equilibrio fra farmaco libero e complessato che dipende dalla forza delle interazioni non covalenti.

Tuttavia, la cornea lipofila non è attraversata dalle CD (non permeano) e non viene alterata come accade per i promotori (proprio per questo motivo le ciclodestrine devono essere capaci di rilasciare il principio attivo al momento giusto appunto perchè non sono capaci di attraversare la cornea lipofila). Es. desametasone, pilocarpina e inibitori dell'anidrasi carbonica.

- **Resine a scambio ionico**

Altra alternativa ai primi due, si usano soprattutto per controllare il rilascio del farmaco (è una forma di rilascio prolungato, il cui vantaggio è appunto ridurre la frequenza di somministrazione).

I complessi farmaco resina hanno forma sferica, sono porosi e si idratano. Es: Betaxolo HCl.

Uno dei problemi più difficili consiste nel progettare veicoli che possano ritardare il drenaggio e prolungarne il contatto.

La velocità di drenaggio diminuisce con l'aumentare della viscosità e ciò contribuisce anche ad aumentare la concentrazione di farmaco nel film precorneale e nell'umor acqueo.

Tuttavia, veicoli a base di polimeri idrofili (idrocolloidi) aiutano in qualche modo ma non danno una risposta esauriente:

Tabella 9.13 Calcolo della dose efficace di neomicina solfato richiesta per prevenire l'infezione nel 50% di cornee di coniglio, quando incorporata in differenti veicoli* (ED₅₀)

Veicolo	Valori derivati (mg di base per cm ³)	
	ED ₅₀	Limiti fiduciali (95%)
HPMC 0,5%	0,50	0,403 – 0,620
PVA 1,4%	1,00	0,750 – 1,330
PVP 1,4%	1,10	0,890 – 1,350
Acqua distillata	1,03	0,840 – 1,270

Il migliore idrocolloide è la HPMC, in quanto capace di rimanere a contatto più tempo con la cornea, e quindi di garantire una dose efficace migliore degli altri idrocolloidi, con una diminuzione dell'ED50.

Gli idrocolloidi interagiscono anche con la mucina agendo da mucoadesivi in quanto possiedono numerosi gruppi funzionali idrofili con una determinata densità di carica che instaurano con la mucina interazioni di tipo elettrostatico, covalente e a idrogeno.

Essi sono ad esempio chitosano, acido ialuronico (oggi va molto di moda, in realtà è lo ialuronato sodico in quanto l'acido è insolubile), pectina, alginato e varie gomme, derivati della cellulosa (meno frequenti questi ultimi).

- L'acido ialuronico è presente nella matrice extracellulare oltre a essere il componente principale dell'umor vitreo. Ha un altissimo peso molecolare, è molto idratato e trattiene l'acqua a livello corneale (interagisce con la mucina, rimane molto tempo a contatto con la cornea e pian piano rilascia l'acqua legata alle catene polimeriche. Inoltre è molto biocompatibile in quanto è contenuto naturalmente nell'umor vitreo)

Gli idrocolloidi hanno un comportamento pseudoplastico.

- Questo è importantissimo nei liquidi lacrimari perchè ad ogni ammiccamento della palpebra è come lo sforzo di taglio visto nella parte di reologia.

Ogni ammiccamento determina una diminuzione della viscosità del fluido lacrimare, in modo tale che esso si sparga bene su tutta la superficie lacrimale, aderendosi e legandosi alla mucina per diverso tempo.

Colliri

Sono soluzioni o sospensioni sterili (prevalentemente acquose), di uno o più principi attivi, da instillare nell'occhio.

- **Soluzioni acquose**

67% delle preparazioni oftalmiche topiche presenti sul mercato. Farmaco subito biodisponibile.

- **Soluzioni oleose**

Esistono anche soluzioni oleose (in olio vegetale o di vaselina) ma solo per due principi attivi che in soluzione acquosa non stanno bene (le tetracicline in acqua si degradano, il diisopropil fluorofosfato rilascia acido fluoridrico).

- **Sospensioni**

9% delle preparazioni oftalmiche topiche presenti sul mercato. Farmaco poco solubile in acqua, in forma micronizzata con diametro <10 µm.

Esiste un saggio secondo FU di limite dimensionale delle particelle in sospensione secondo cui su un campione di 10 µg, non più di 20 particelle possono avere un diametro superiore a 25 µm e non più di due > di 50 µm. Nessuna può essere > di 90 µm in quanto potrebbero potare ad una abrasione corneale.

Requisiti delle preparazioni oftalmiche

Sono requisiti di tipo:

- **Microbiologici**

- Sterilità (ovviamente importante).
- Preservazione dall'inquinamento microbico.

Le preparazioni oftalmiche non devono necessariamente essere apirogene. La pirogenicità serve solo se facciamo una preparazione ad uso locale, se iniettiamo ovviamente deve essere priva di apogeni.

- **Chimico-fisici**

Già li conosciamo, solo gli stessi incontrati nella parte delle preparazioni iniettabili:

- Isotonicità.
- Isoidria (stesso pH del film lacrimare).
- Tensione superficiale.
- Viscosità.
- Dimensione particelle.

Requisiti delle preparazioni oftalmiche: Sterilità

Devono soddisfare il saggio di sterilità (FU XII Ed.) (il saggio sulla Petri che avevamo citato nelle preparazioni iniettabili).

La sterilità è giustificata dai pericoli che può presentare la instillazione nel sacco congiuntivale o sulla cornea di un collirio inquinato, specialmente se sono presenti lesioni nell'epitelio corneale.

- **Preservazione dall'inquinamento microbico**

Anche se una soluzione oftalmica viene venduta in confezioni sterili, l'inquinamento può verificarsi dopo l'apertura del contenitore.

Es. *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococco aureo* che possono portare a ulcerazioni corneali o perdita della vista nei casi più gravi.

Si rende quindi necessaria, salvo quando la preparazione ha sufficienti proprietà antimicrobiche, l'aggiunta, ai colliri acquosi confezionati in recipienti multidose, di adatti conservanti.

Per le preparazioni monodose invece non serve come abbiamo visto nelle preparazioni iniettabili.

Requisiti delle preparazioni oftalmiche: Agenti antimicrobici

Requisiti:

- Compatibili con la formulazione.
- Rimanere efficaci per tutto il periodo di utilizzo del collirio.
- In assenza di antimicrobico, sono colliri forniti, quando è possibile, a dose unica.
- I colliri impiegati in interventi chirurgici non contengono antimicrobici e sono forniti a dose unica.
- Per le preparazioni multidose, il contenuto non deve essere superiore a 10 mL (notare come non sia mai maggiore il volume in commercio) e tali confezioni non debbono essere usate 4 settimane dopo l'apertura (se non diversamente giustificato ed autorizzato) perché la sterilità non è più garantita.

Quelli con la freccia blu sono quelli più frequenti:

Conservante	Concentrazione g%	pH ottimale
Alcol feniletilico	0,50	2-6
→ Clorexidina acetato	0,01	5-8
→ Clorexidina gluconato	0,01	5-8
→ Clorobutanolo	0,5	4-5
→ Cloruro di benzalconio	0,01-0,02	5-8
Fenilmercurio nitrato	0,002	6-8
Fenilmercurio acetato	0,002	6-8
Mertiolato sodico (Thimerosal)	0,002-0,01	4-7
Metile p-idrossibenzoato +	0,075 + 0,025	5-7
Propile p-idrossibenzoato	0,1 in totale	

Per quanto riguarda gli effetti collaterali dei conservanti, sempre più spesso i sostituti lacrimali (mantenimento e/o ricostruzione qualitativa del film lacrimale) vengono distribuiti in confezioni monodose per evitare l'uso di conservanti.

C'è un limite all'uso dei conservanti in quanto possono dare irritazione, ipersensibilità, arrossamenti ecc. (si parla di uso cronico).

Inoltre, nello specifico:

- **Benzalconio cloruro (sostanza cationica)**

A concentrazioni superiori allo 0,01% a livello corneale, provoca rottura dei ponti intercellulari dell'epitelio, danno ai microvilli, riduzione delle cellule mucipare e lesione dello strato lipidico del film lacrimale.

- **Clorexidina (sostanza cationica)**

Molti studi hanno confermato l'esistenza di un processo di allergizzazione da parte dell'occhio posto lungamente a contatto con la clorexidina.

- **Clorobutanolo (alcali)**

L'atomo di cloro presente in questo conservante aumenta la solubilità dei lipidi e di conseguenza mina la stabilità dello strato lipidico.

- **Timerosal (composto mercuriale)**

Non sono state registrate reazioni tossiche locali. Tuttavia, molti pazienti possono manifestare ipersensibilità per la facilità di contatto con questo conservante. Infatti, è molto diffuso perché è utilizzato anche in campi diversi dall'oftalmologia e dalla medicina.

Requisiti delle preparazioni oftalmiche: pH dei colliri

In analogia al plasma, il pH del fluido lacrimale si aggira intorno a 7,4.

La sua capacità tamponante dovuta a un sistema ($\text{CO}_2 - \text{HCO}_3^-$ /proteine anfotere/fosfati primari e secondari) è inferiore a quella del plasma e corrisponde a 4-10 μL di NaOH 0,01 N.

In linea di massima il pH di soluzioni per uso oftalmico non dovrebbe allontanarsi molto dal valore fisiologico (i colliri devono essere isoidri per biocompatibilità).

Tuttavia, l'isoidria nel collirio non si può sempre mantenere poiché nella formulazione si cerca di ottenere un pH che consente la migliore stabilità ed efficacia della preparazione stessa.

La priorità è quindi quella di stabilizzare la soluzione cercando di non eccedere dal pH del fluido lacrimare, a meno che non sia necessario.

Questo perchè il pH della formulazione può anche influenzare l'assorbimento transcorneale del farmaco:

- **Effetto sulla sua ionizzazione (es. precedente)**

- **Effetto sulla lacrimazione**

Valori di pH <4 e >10 causano irritazione e intensa lacrimazione. Comunque l'occhio umano sopporta meglio pH leggermente alcalini che leggermente acidi. Es. la pilocarpina si degrada a pH >7 e necessita di un pH 4-5 per avere stabilità chimica.

- **Effetto del potere tamponante della formulazione**

Il fluido lacrimale non è sempre sufficiente a neutralizzare la formulazione. Viene stimolata la lacrimazione riflessa che provvede alla diluizione e neutralizzazione. Ritorno al pH fisiologico in 2-20 minuti.

Requisiti delle preparazioni oftalmiche: Tensione superficiale dei colliri

La tensione superficiale del liquido lacrimale a temperatura fisiologica in un occhio sano è di $43,6\text{-}46,6 \text{ mNm}^{-1}$.

La somministrazione di soluzioni che hanno una tensione superficiale molto inferiore a quella del fluido lacrimale destabilizza il film lacrimale e disperde lo strato lipidico in goccioline solubilizzate dai tensioattivi presenti nella formulazione.

Si formano quindi delle zone secche che risultano dolorose e irritanti.

- Il potere irritante dei tensioattivi diminuisce nel seguente ordine: Cationico>anionico> zwitterionico> non ionico (Tween 20, poloxameri) (è il discorso che facevamo prima sul benzalconio cloruro).

I tensioattivi ionici sono sicuramente i più irritanti, tuttavia i non ionici presentano degli svantaggi:

- Rimuovono lo strato di muco e rompono le tight junctions della cornea con aumento della permeabilità del farmaco.

I tensioattivi possono ridurre l'efficacia dei conservanti (li estraggono e ne modificano l'efficacia).

Requisiti delle preparazioni oftalmiche: Isotonia dei colliri

Di norma i colliri sono formulati isotonicci con il liquido lacrimale.

Deviazioni dalla isotonicità non causano problemi:

- In pratica i limiti di isotonicità di una soluzione oftalmica, espressi in termini di concentrazione osmoticamente equivalente di NaCl, possono variare dallo 0,5 all'1,8% (p/v) senza avere irritazione della mucosa.

L'ipertonicità può causare bruciore oculare e la ipotonicità può aumentare la permeabilità corneale.

Qualora il cloruro di sodio non sia indicato per aggiustare la pressione osmotica di alcune soluzioni si può ricorrere all'acido borico che, alla concentrazione dell'1,9%, produce gli stessi effetti osmotici della soluzione allo 0,9% di NaCl.

L'isotonia è quindi importante ma non fondamentale.

- La stabilità della preparazione e la biodisponibilità del farmaco sono invece di importanza primaria. Il requisito di una rigorosa isotonicità rimane importante solo nelle soluzioni destinate alla somministrazione intraoculare.

Requisiti delle preparazioni oftalmiche: Viscosità

Lo scopo degli agenti viscosizzanti è quello di:

- Rallentare l'eliminazione della medicazione dall'area precorneale e aumentando così la ritenzione nel film lacrimale precorneale ed eventualmente la biodisponibilità del farmaco.
Abbiamo infatti detto precedentemente che la viscosità è importante per aumentare il tempo di contatto della preparazione con la cornea.
Tuttavia non possiamo eccedere per evitare l'offuscamento della visione (abbiamo quindi un limite di concentrazione all'idrocolloide da aggiungere).
- Aumentano lo spessore del film lacrimale precorneale, agendo come serbatoio di farmaco che è rispalmato nel film lacrimale sulla cornea a ogni battito delle palpebre.
- Aumentare la tollerabilità e accettabilità da parte del paziente.

Altra cosa da dire è che le lacrime sono fluidi non newtoniani, il cui coefficiente di viscosità dipende dallo sforzo di taglio.

- La viscosità a riposo delle lacrime è di 4,4-8,3 mPa s. E' stato calcolato che la forza richiesta dalle palpebre per battere è 0,2 N e per un battito forte è 0,8 N.
La soglia del dolore è 0,9 N, al di sopra del quale per il paziente è molto doloroso battere le palpebre.
Questo limita la viscosità accettabile di formulazioni oftalmiche.

La viscosità ottimale è 15-25 mPa s.

- Se molto superiore offusca la visione e stimola la lacrimazione con conseguente aumento del drenaggio ed eliminazione della formulazione.
Inoltre se si sterilizzano preparazioni per filtrazione, una viscosità elevata è uno svantaggio.

I polimeri viscosizzanti (generalmente tra 1-2%) più utilizzati sono:

- Derivati della cellulosa.
- PVA.
- PVP.
- Acidi poliacrilici (carbopol®).
- Acido ialuronico.

Preparazioni oftalmiche semisolide

Ci sono diverse preparazione in commercio sottoforma di unguenti e geli.

Sono unguenti (19% delle preparazioni topiche sul mercato) o idrogeli (<1%) sterili destinati all'applicazione sulla congiuntiva.

- Contengono uno o più principi attivi disciolti o dispersi in una base adatta, hanno aspetto omogeneo.
- Sono contenute in tubetti flessibili (multidose) dotati di una cannula ricurva con un massimo di 5 grammi di preparazione, oppure in tubetti monodose (la quantità non è ben determinabile, dipende quanto si schiaccia, poi si benda).

Requisiti:

- Buona spalmabilità e fluidità (vaselina bianca e paraffina liquida).
- Buona cessione del farmaco (aumentano la biodisponibilità dei farmaci data la riduzione della velocità di drenaggio).
- Assenza di azione irritante.
- Controllo delle dimensioni delle particelle (diametro < 25 µm).

Gli unguenti oftalmici sono principalmente impiegati per farmaci instabili in soluzione e per farmaci destinati ad agire sui tessuti esterni dell'occhio (antibiotici come il cloramfenicolo, antimicotici ed antiinfiammatori (steroidi)).

Aumentano il tempo di permanenza corneale e permettono un rilascio prolungato del farmaco per 2-4 ore.

Svantaggi:

- Offuscamento della visione (terapia notturna e/o occlusiva).
- La loro sterilizzazione è problematica in quanto sterilizzare una preparazione semisolida è difficile.

Excipienti quasi sempre a base lipofila (vaselina bianca e paraffina liquida). Esistono anche a base idrofila (carbomer con polietilenglicole).

Alcuni esempi:

- **TobraDex 0,3% + 0,1% COLLIRIO, SOSPENSIONE**

Collirio, sospensione - 1 ml contiene:

Principi attivi: tobramicina 3 mg, desametasone 1 mg.

Excipienti: benzalconio cloruro, disodio edetato, sodio cloruro (isotonizzante), sodio solfato, tyloxapol (è il bagnante, il tensioattivo), idrossietilcellulosa (idrocolloide), acqua depurata.



- **TobraDex 0,3% + 0,1% UNGUENTO OFTALMICO**

Unguento oftalmico - 1 g contiene: Principi attivi: tobramicina 3 mg, desametasone 1 mg.

Excipienti: clorobutanolo anidro, olio di vaselina, vaselina bianca (unguento competamente lipofilo).

I geli acquosi sono dispersioni di colloidii idrofili (carbopol, derivati della cellulosa) contenenti il farmaco in soluzione.

Sono meglio tollerati degli unguenti e presentano gli stessi problemi dei colliri acquosi (pH, preservazione microbica e stabilità).

Eccipienti: PVA (alcool polivinilico), polossameri, HPMC, carbopol o carbomer.

Es: Pilogel® (pilocarpina): 90% acqua e carbopol (rispetto al collirio si è visto una riduzione della dose giornaliera da 8 mg/day a 2 mg/day in quanto viene aumentato il tempo di contatto come dicevamo prima).

Sistemi gelificanti in situ

Sono forme farmaceutiche innovative. Consistono in preparazioni liquide a T ambiente, le cui gocce a contatto con il liquido lacrimale gelificano.

Come gelificano? Abbiamo visto che la gelificazione avviene per interazione con cationi bivalenti, per cambio di T e pH e così via.

Essi contengono polimeri che aumentano la loro viscosità aumentando la ritenzione precorneale.

Polimeri idrofili che gelificano con i cationi presenti nel liquido lacrimale. A esempio gellan gum gelifica con Na⁺ (Timoptol®).

Table 41.1 Examples of gel and gel-forming topical ophthalmic preparations

Active ingredient	Brand name and dosage form	Therapeutic class and indication	Release controlling excipient
Timolol maleate	Timoptol LA/Timoptic XE (gel forming solution)	Beta-blocker for glaucoma. To be applied once daily.	Gellan gum
Betaxolol	Betoptic S (eye drops)	Beta-blocker for glaucoma. To be applied twice daily.	Amberlite® IRP-69 (cationic exchange resin)
Levobunolol hydrochloride	Betagan (eye drops)	Beta-blocker for glaucoma. To be applied once or twice daily.	Polyvinyl alcohol
Pilocarpine	Pilogel (gel)	Miotic. To be applied once daily at night.	Carbomer 940
Fusidic acid	Fucithalmic (eye drops)	Antibacterial. To be applied twice daily.	Carbomer

Inserti oculari

Altra preparazione farmaceutica, solida e monodose.

Gli inserti oftalmici sono preparazioni sterili, solide o semisolide, di forma e dimensione adatte, destinate ad essere inserite nel sacco congiuntivale per ottenere un effetto sull'occhio (è una procedura svolta dall'oculista).

Generalmente sono costituiti da un serbatoio di principio attivo inserito in una matrice o circondato da una membrana che controlla la velocità di cessione.

- L'inserto oculare viene inserito nell'occhio (sacco congiuntivale) e permette il rilascio del farmaco modificato e controllato nel tempo (anche per un mese) in quanto funge appunto da serbatoio.

Il principio attivo, che è più o meno solubile nel liquido lacrimale, viene rilasciato in un determinato periodo di tempo.

Gli inserti oftalmici sono confezionati singolarmente in contenitori sterili.

Vantaggi:

- Maggiore tempo di permanenza.
- Minore perdita di farmaco in seguito al drenaggio.
- Possibilità di modificare la velocità di rilascio del farmaco (minor dosaggio, minori effetti collaterali a lungo termine durante trattamenti cronici).
- Minore frequenza di somministrazione.

Gli inserti possono essere solubili (si degradano da soli) o insolubili (vanno rimossi).

Un esempio di questo tipo di preparazione è Ocusert® contenente pilocarpina (lo vedremo nei sistemi farmaceutici a rilascio modificato).