

FORMULAZIONE GALENICA

A.A. 2017 / 18

Medicinale viene definito come:

un **sistema disperso** in cui il **principio attivo** si trova distribuito omogeneamente negli **eccipienti**



Veicolo → Nelle formulazioni liquide

Base → Nelle formulazioni semisolide

Cosa ci dobbiamo sempre ricordare quando formuliamo?

1. Garantire l'omogeneità della dispersione del p.a.

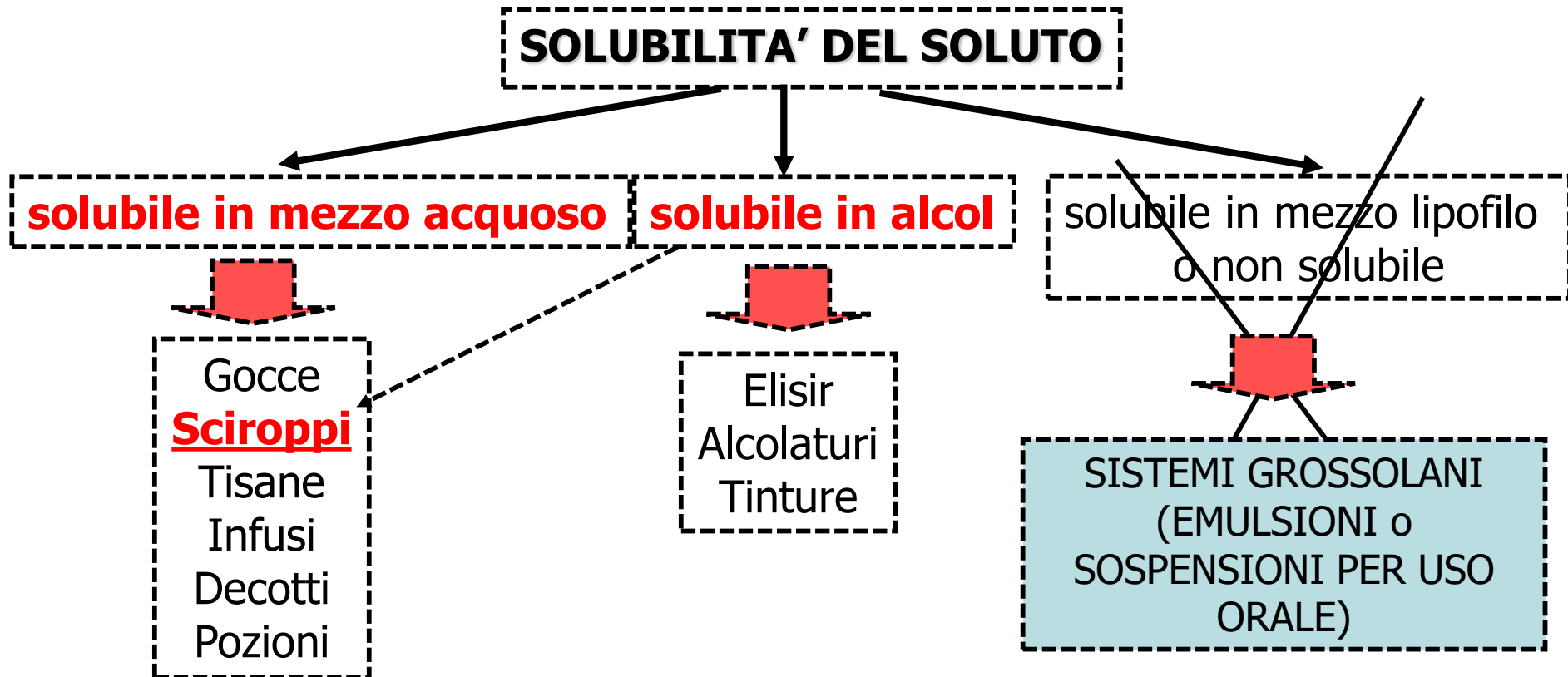
2. Stabilità

3. Conservabilità

4. Palatabilità nel caso di preparazioni per os.

Soluzioni per uso orale

- § Sono **dispersioni monomolecolari** di un soluto in un mezzo dissolvente liquido
- § Il **solvente conferisce le proprietà** al sistema disperso



Soluzioni per via orale.

Il solvente di prima scelta è l'**acqua** compatibile con qualunque organo o tessuto. Qualora la sostanza attiva sia poco solubile o insolubile in acqua si ricorre di necessità ad altri solventi in particolare i più usati sono: **etanolo, glicerina, propilenglicole, polietilenglicole.**

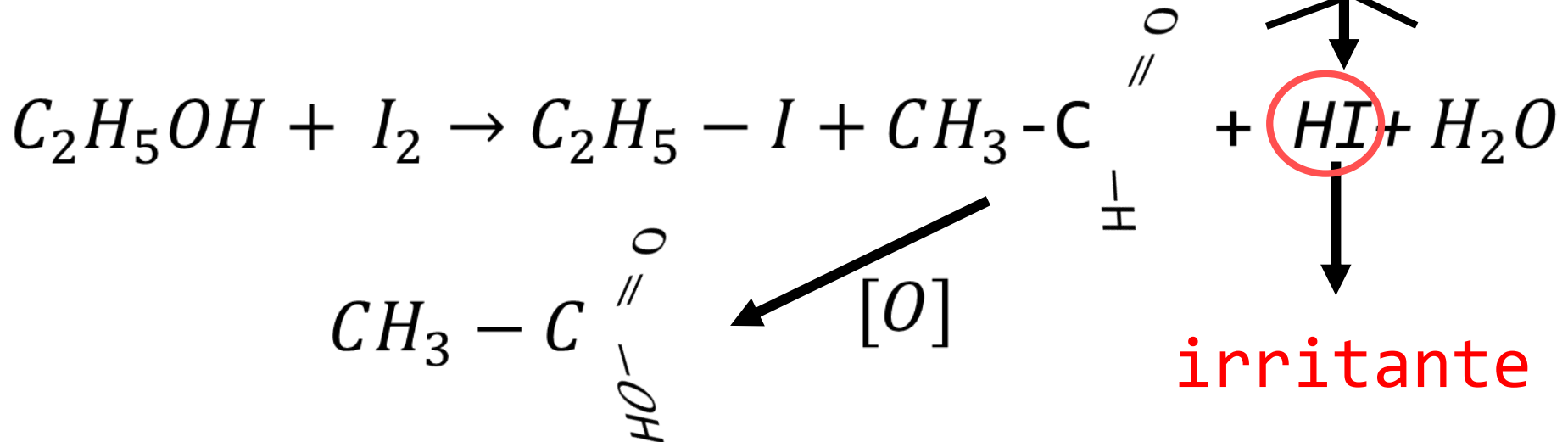
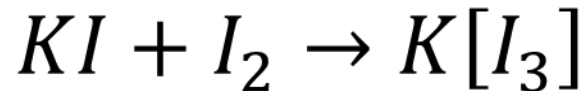
Per costituire una soluzione bisogna tener conto della solubilità del principio attivo: **a temperatura ambiente.**

Le soluzioni vengono preparate per:

- **Solubilizzazione diretta**
- **Solubilizzazione indiretta:** in questa tecnica si fa **uso di un cosolvente** dove il p.a. è molto solubile e poi si diluisce la soluzione più concentrata con un altro solvente.
- **Solubilizzazione per reazione**
- **Solubilizzazione per estrazione**
- **Solubilizzazione per complessazione**

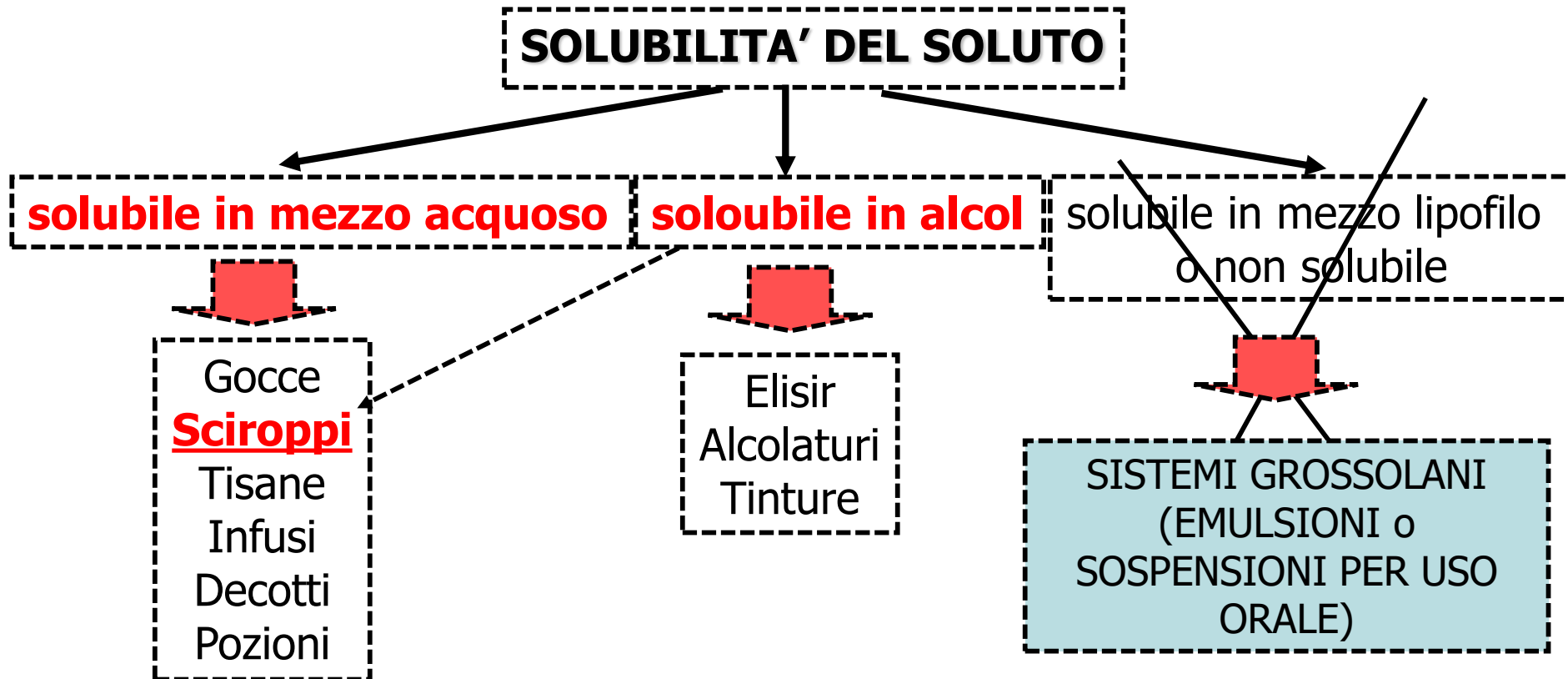
IODIO SOLUZIONE CUTANEA/ IODIO SOLUZIONE ORALE

N.B. lo iodio forma con ioduro di potassio un complesso solubilissimo in acqua. La dissoluzione è tanto più completa e rapida, quanto più la soluzione di ioduro è concentrata (solubilizzazione dello iodio nell'acqua ad opera degli ioduri alcalini).



Soluzioni per uso orale

- § Sono **dispersioni monomolecolari** di un soluto in un mezzo dissolvente liquido
- § Il **solvente conferisce le proprietà** al sistema disperso



Sciroppi

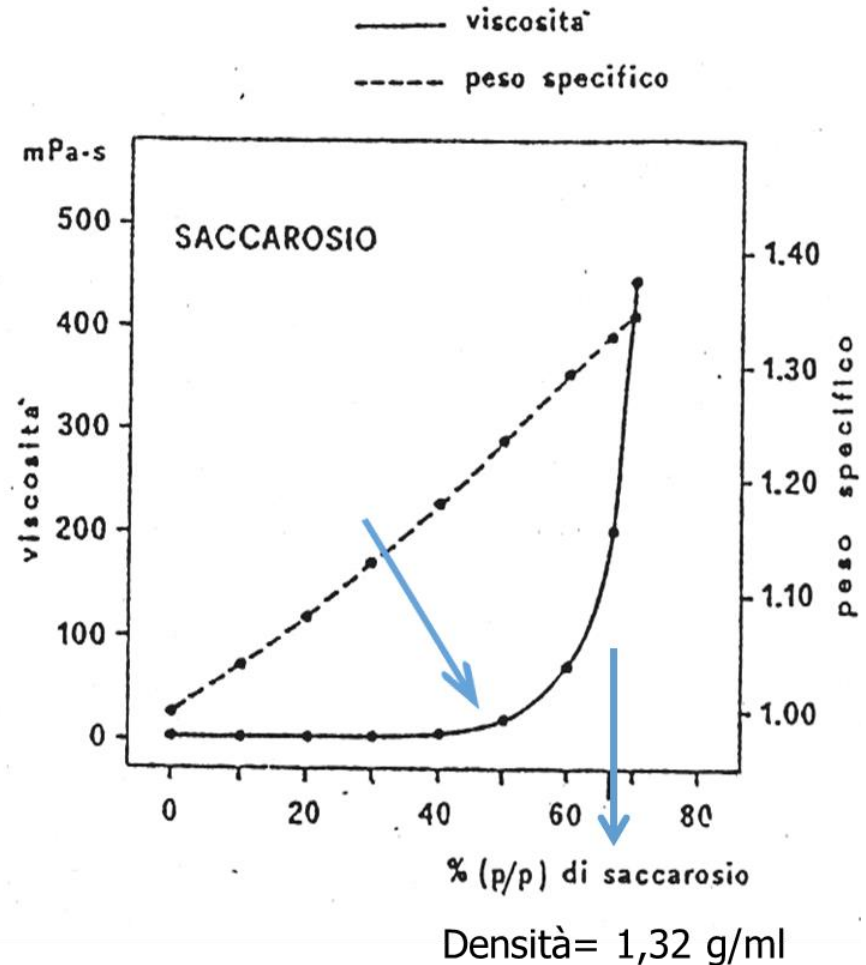
- § Sono adatti in particolare **per medicinali di sapore amaro** (lassativi antrachinonici) **salino o comunque sgradevole** (fluidificanti, bechici).
- § Gli sciroppi vengono considerati la forma farmaceutica di somministrazione elettiva per **bambini , anziani** e tutti coloro che hanno difficoltà a deglutire.
- § Nella tradizione galenica per uno sciroppo è essenziale una **elevata concentrazione di zucchero** per conferire al preparato:
 - i. **caratteristico sapore dolce** in grado di coprire il sapore amaro di molti farmaci
 - ii. **buona conservabilità** a seguito della provata capacità di ostacolare ammuffimenti e fermentazioni a differenza di altri preparati in veicolo acquoso a bassa concentrazione di saccarosio.

Sciroppi

La definizione di sciroppo si è poi modificata nel tempo e la definizione riportata in Farmacopea Europea 6° edizione riporta:

"Gli sciroppi sono preparazioni acquose caratterizzate da gusto dolce e viscosità elevata. Possono contenere saccarosio ad una concentrazione di almeno il 45% m/m. Il gusto dolce può essere ottenuto usando altri polioli o dolcificanti. Generalmente gli sciroppi contengono sostanze aromatiche o aromatizzanti."

Definizione ripresa anche nella FUI XII edizione.



Classificazione degli sciroppi

In base alla composizione vengono distinti vari tipi di sciroppi:

- 1. SCIROPPO SEMPLICE**
- 2. SCIROPPI PER LA CORREZIONE DEL GUSTO**
- 3. SCIROPPI MEDICATI**
- 4. SCIROPPI A BASE DI ZUCCHERI DIVERSI DAL SACCAROSIO**
- 5. SCIROPPI SENZA ZUCCHERO A BASE DI MUCILLAGINI**

Sciroppo semplice

Secondo FUI XII ed.: È costituito da una soluzione di saccarosio formata da due parti in peso di zucchero e una parte di acqua (**66.5 % m/m**).

La loro preparazione può avvenire:

- i. per agitazione a temperatura ambiente
- ii. **per agitazione a caldo**

Vantaggi del metodo a caldo:

1. maggior rapidità di dissoluzione
2. Inattivazione di microorganismi
3. Filtrazione più rapida

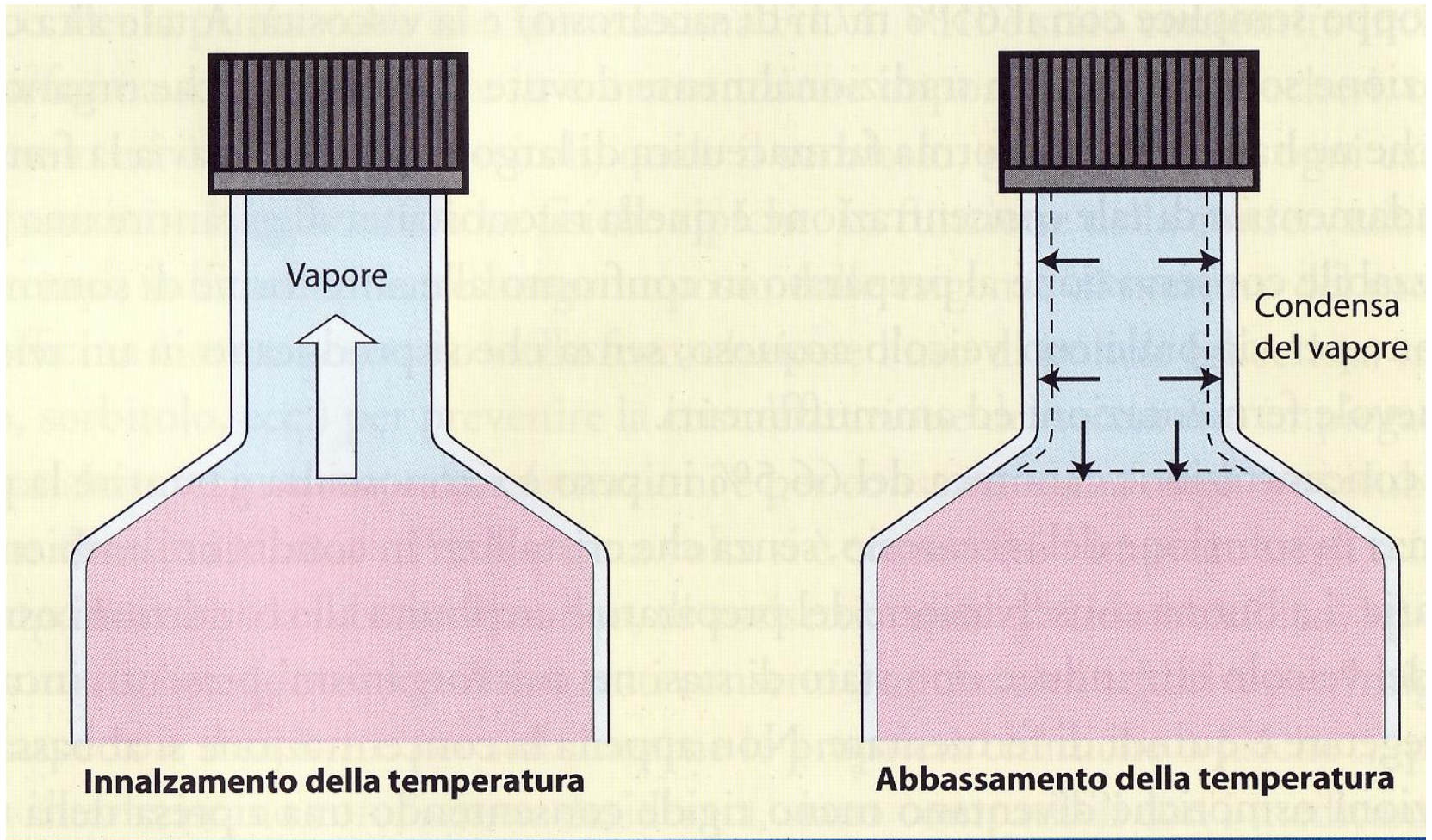
Svantaggi del metodo a caldo:

1. parziale idrolisi del saccarosio
2. tendenza alla caramellizzazione e di conseguenza ad un colore ambrato dello sciroppo.

Sciroppo semplice:

- La concentrazione canonica dello 66,5% (p/p) è riconosciuta garantire la permanenza in soluzione del saccarosio **senza che cristallizzi** in condizioni ambientali ordinarie.
- Non appena la concentrazione di saccarosio si abbassa le condizioni osmotiche diventano meno rigide consentendo una ripresa della vita vegetativa e quindi della fermentazione → **Aggiunta di un conservante**
- Le medesime condizioni si verificano se il saccarosio cristallizza, di qui il consiglio della FUI di introdurre opportune modeste quantità di **polioli (5-10% sorbitolo, glicerina)** per inibire la cristallizzazione.
- Il rischio di cristallizzazione del saccarosio si ha anche quando si verifica una eccessiva **evaporazione dell'acqua** durante la preparazione ed il volume di questa non venga ripristinato.

VARIAZIONI TERMICHE / CONSERVAZIONE



Sciroppi aromatizzati

Gli sciroppi aromatizzati si ottengono generalmente miscelando il **95% in peso** di sciroppo e il **5% in peso di estratto fluido idroalcolico** per sciroppo.

L'aromatizzazione può essere ottenuta anche mediante aggiunta di **olio essenziali (0.01-0.03%)**. In tal caso le essenze vengono sciolte in una piccola quantità di alcool etilico e quindi unite allo sciroppo.

Sapore	Aromi
Amaro	Cacao, lampone, ciliegia, liquirizia, menta
Salato	Cacao, anice liquirizia, menta, lampone, arancia, ciliegia e mandarino
Acido	Limone, arancia, mandarino, lampone, fragola, frutti di bosco
Metallico	Ciliegia, amarena, lampone
Oleoso	Agrumi miscelati con menta

Sciroppi medicati

A

A freddo

Dissoluzione del farmaco in un veicolo sciropposo già predisposto

1. Per dissoluzione diretta nel veicolo sciropposo*:

- Sciropo semplice di saccarosio
- Sciropo di sorbitolo


2. Per dissoluzione del farmaco in una idonea quantità di solvente e successiva diluizione con veicolo sciropposo

*Per piccole quantità di farmaco molto solubile in acqua

B

A caldo

Dissoluzione in acqua del farmaco e successiva dissoluzione dello zucchero

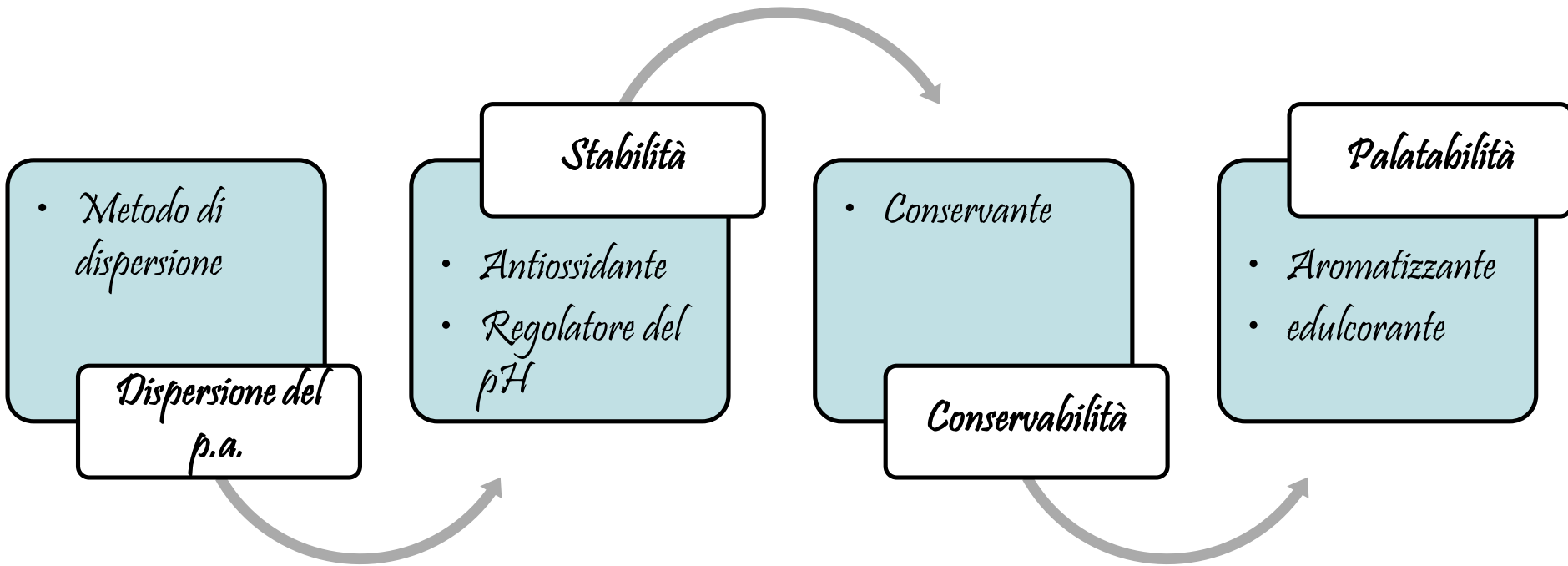


Come fate a decidere quale metodo utilizzare?



Sciropo medicato: ma come lo formulo??

1. Ricordiamo cosa dobbiamo garantire sempre quando formuliamo.....



1. Omogeneità di dispersione del p.a.

- i. **Valutare la solubilità** e calcolare l'acqua o il co-solvente necessario alla sua solubilizzazione
- ii. Verificare che tali quantità siano compatibili con la **forma farmaceutica richiesta**
- iii. Scegliere il **metodo di dispersione più idoneo** a garantire l'omogenea distribuzione del farmaco nella f.f. finale

2. Stabilità

- i. Valutare la stabilità, incompatibilità del principio attivo
- ii. Adottare eventualmente un **antiossidante idrosolubile** o modificare il pH (acido ascorbico, metabisolfito di sodio, acido citrico)

3. Conservante:

Prevedere **l'introduzione di un conservante:nipagina 0,1%** (o nipagina+nipasolo(7:3)) e decidere se scioglierlo **in acqua o etanolo**

4. Palatabilità

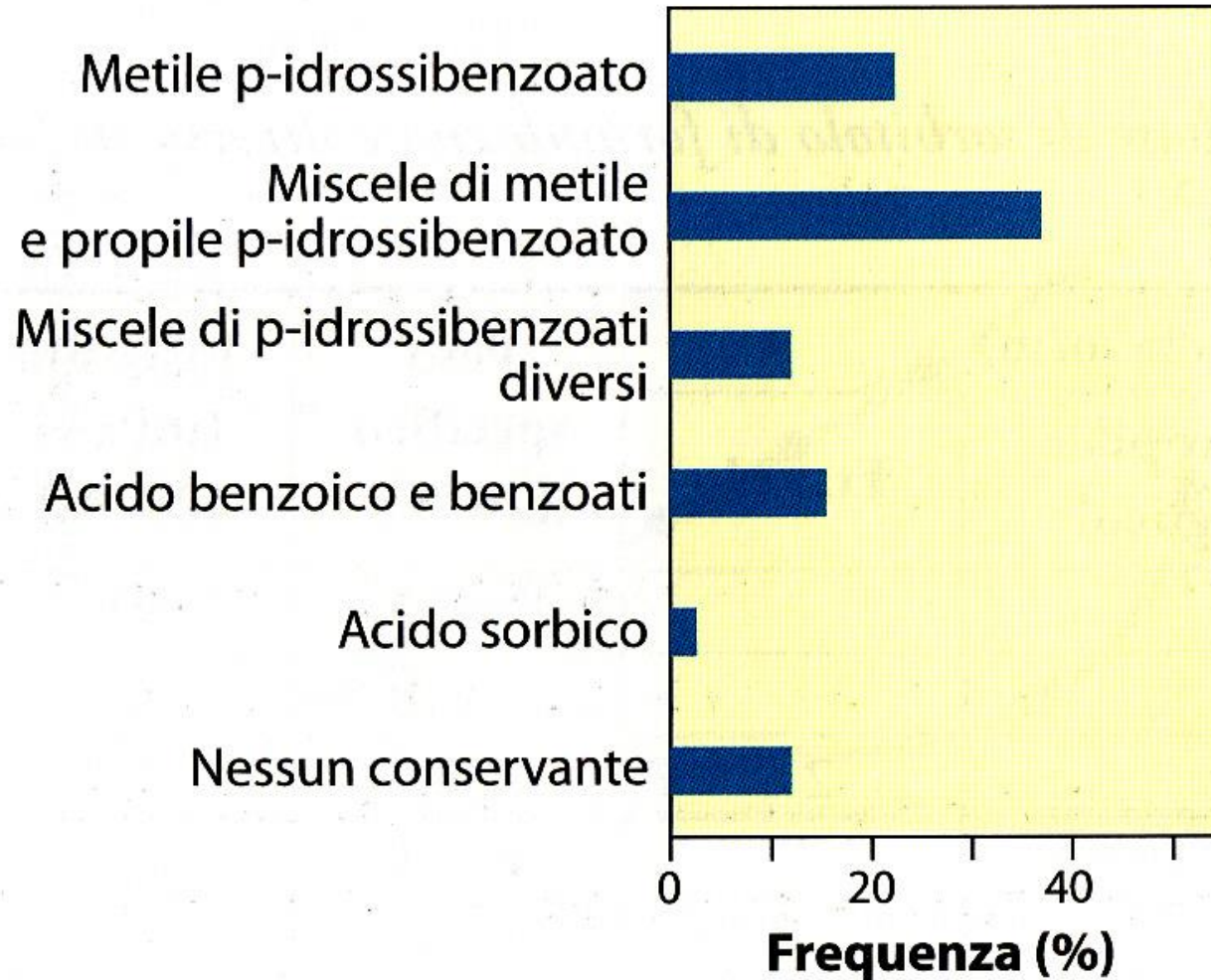
Ricordiamo la definizione di questa forma farmaceutica

".....caratterizzate da gusto dolce e viscosità elevata. Possono contenere saccarosio ad una concentrazione di almeno il 45% m/m.contengono sostanze aromatizzanti."

Quindi dovremo :

- a) **Scegliere l'edulcorante** (saccarosio, sorbitolo, saccarina,...) e la sua concentrazione
- b) **Scegliere un aromatizzante** (e.f. o o.e.)

CONSERVANTI ANTISETTICI: conc. 0.1-0.2 %



VEICOLO DI UNO SCIROPPO

EDULCORANTE

saccarosio – eventualmente glucosio o fruttosio-		30-45%
sorbitolo		45-65%
saccarina sodica		0,1-0,3%

SOLUBILIZZANTI etanolo, glicerina <10%

CONSERVANTI

Metile o mix metile e propile p-idrossibenzoato 0,1-0,15%

AROMATIZZANTI

estratti fluidi, tinture		3-5%
oli essenziali	circa	0,1%
aromi idrosolubili di uso alimentare		q.b.

STABILIZZANTI regolatori del pH, antiox e complessanti

VISCOSIZZANTI

idrocolloidi (sodio alginato, sodio carbossimetilcellulosa) 1-2%

Esempio

Farmaco A 3g
Estratto fluido **p.a.** 5g
In veicolo sciropposo q.b. a 100 g

	Solubilità in acqua	Quantità	Acqua necessaria	Acqua impiegata
Farmaco A	1:5	3g	15 g	20 g
nipagina	1:400	0,1 g	40 g	

1. **Conservante** : 0,1g di nipagina in 1 g di etanolo
2. **Aromatizzante**: Estratto fluido di arancio 5g

Quantità di veicolo rimanenti:

$100\text{g} - (3\text{g} + 20\text{g} + 5\text{g} + 0,1\text{g} + 1\text{g} + 5\text{g}) = 65,9 \text{ g}$ di preparato rimanenti

Metodo A (più semplice!) Utilizzo dello sciroppo semplice già pronto....

Quindi 65,9 g di preparato rimanenti sono costituiti da sciroppo semplice

Quantità di saccarosio nel preparato: \longrightarrow **43.8 g di saccarosio nel preparato**
 $66,5 \text{ g} : 100 \text{ g} = x \text{ g} : 65,9 \text{ g}$

Percentuale di saccarosio nel preparato:

% di saccarosio nel preparato = $(43.8\text{g}/100\text{g}) * 100 = 43.8\%$ \rightarrow *È uno sciroppo!!!!*

Quantità di acqua totale nel preparato = $20 \text{ g} + (65,9 - 43,8) = 42,1 \text{ g}$

La formula finale sarà dunque:

Farmaco A 3g
Estratto fluido 5g
Estratto fluido di arancio 5 g
Nipagina 0,1 g
Saccarosio 43,8 g
(etanolo 1 g)
Acqua q.b. a 100 g

*In
alternativa* →

Farmaco A 3g
Estratto fluido 5g
Estratto fluido di arancio 5 g
Nipagina 0,1 g
Acqua 20 g
(etanolo 1 g)
Sciroppo semplice q.b. a 100 g

Procedimento:

1. Solubilizzare il Farmaco A in 20 g di acqua
2. Aggiungere alla soluzione 65,9 g di sciroppo semplice
3. Aggiungere goccia a goccia agitando l'estratto fluido e poi l'e.f. di arancio
4. Sciogliere la nipagina in 1 g di etanolo
5. Aggiungere goccia a goccia agitando la soluzione di nipagina

Metodo B Predisposizione ex-novo del veicolo sciropposo

S di A in acqua = 1:5 \longrightarrow $3 \times 5 = 15$ g di acqua \longrightarrow 20 g di acqua

1. Conservante: 0.1g di nipagina in 1 g di etanolo

2. Aromatizzante: Estratto fluido di arancio 5g

Quantità di veicolo rimanenti

$100\text{g} - (3 + 20 + 5 + 0.1 + 1 + 5) = 65.9$ g di preparato rimanenti

Supponiamo che vogliamo una concentrazione finale del nostro preparato del 35% (p/p) di saccarosio:

$$\frac{X \text{ g di saccarosio}}{100 \text{ g di preparato}} \times 100 = 35\% \longrightarrow X = 35 \text{ g di saccarosio}$$

100 g di preparato

La **formula finale** sarà dunque:

Farmaco A 3g

Estratto fluido 5g

Estratto fluido di arancio 5 g

Nipagina 0,1 g

Saccarosio 35 g

(etanolo 1 g)

Acqua q.b. a 100 g

Quantità di acqua totale nel preparato = 20 g + (65,9-35) = 50,9 g

Procedimento:

1. Scaldare l'acqua (50,9 g)
2. Solubilizzare il Farmaco A
3. Versare a pioggia 35 g di saccarosio e mescolare bene fino a completa solubilizzazione, controllare ed eventualmente ripristinare il peso
4. Dopo raffreddamento aggiungere goccia a goccia agitando l'estratto fluido e poi l'e.f. di arancio
5. Sciogliere la nipagina in 1 g di etanolo
6. Aggiungere goccia a goccia agitando la soluzione di nipagina

	<i>Solubilità</i>	<i>Quantità</i>	<i>Acqua necessaria</i>	<i>Acqua impiegata</i>
Farmaco A	1:5	3g	15 g	20 g
nipagina	1:400	0,1 g	40 g	40 g

Quantità di veicolo rimanente:

$$100\text{g} - (3\text{g} + 20\text{g} + 0,1\text{g} + 40\text{g} + 5\text{g}) = 34,9 \text{ g}$$

Se impieghiamo sciroppo semplice già pronto, la quantità di saccarosio nel nostro preparato sarà:

$$\text{Quantità di saccarosio} = (34,9 * 66,5) / 100 = 23,2 \text{ g}$$

Percentuale di saccarosio nel preparato =

$$(23,2\text{g} / (100\text{g})) * 100 = 23,2\%$$

Non è uno sciroppo!!!

Esempio 2

Farmaco A 3g
Estratto fluido 5g
In veicolo sciropposo q.b. a 100 ml

**Formulazione
di uno sciroppo
a volume**

	<i>Solubilità</i>	<i>Quantità</i>	<i>Acqua necessaria</i>	<i>Acqua impiegata</i>
Farmaco A	1:5	3g	15 g	20 g
nipagina	1:400	0,1 g	40 g	

Conservante sciolto in etanolo:
0.1g di nipagina in 1 g di etanolo

Aromatizzante:
Estratto fluido di arancio 5g



Quanto veicolo rimarrà?????

Posso ipotizzare che la preparazione venga richiesta a peso

Ne consegue che:

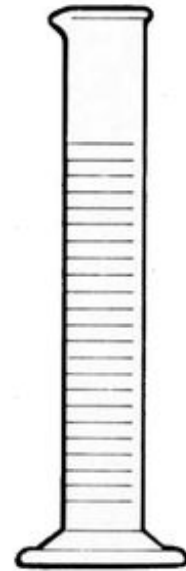
Il veicolo rimanente sarà:

$$100 \text{ g} - (3\text{g} + 20\text{g} + 5\text{g} + 0.1\text{g} + 1\text{g} + 5\text{g}) = 65.9 \text{ g di veicolo rimanente}$$

Che potrà essere sciroppo semplice

•Quindi potrete lavorare come prima utilizzando lo sciroppo semplice già pronto premurandovi di aggiungere inizialmente una quantità leggermente inferiore a quella calcolata qui sopra...

•Successivamente porterete al volume richiesto in cilindro graduato con acqua o sciroppo semplice (a vostro piacere)



Attenzione però....

Perché il nostro preparato verrà fatto pagare ed in etichetta dovrà essere scritta la composizione quali e quantitativa...



- E' necessario conoscere sempre il peso di ogni sostanza aggiunta
- Ne consegue che il preparato finale va **SEMPRE PESATO** al fine di calcolare l'acqua ed il saccarosio effettivamente aggiunti.
- Conoscendo i grammi di sciroppo semplice aggiunti possiamo poi semplicemente scomporli per ottenere i grammi di saccarosio e di acqua utilizzati.

Quindi come operiamo....

1. Sciogliamo il farmaco A in 15 g di acqua
2. Diluisco questa soluzione con circa **60 g di sciroppo semplice**
3. Diluisco sotto agitazione l'estratto fluido
4. Diluisco sotto agitazione l'estratto di arancio
5. Diluisco sotto agitazione la soluzione alcolica di nipagina
6. **Verso lo sciroppo in cilindro graduato**
7. **Taro il peso sciroppo+cilindro**
8. **Porto al volume** richiesto annotando il peso dello sciroppo semplice aggiunto

Esempio 1: SCIROPPO ESPETTORANTE PER ADULTI

Potassio solfoguaiacolato 3% 4,5 g
Guaiacolo 60 cg
In veicolo sciropposo q.b a 150 g.

	Solubilità in acqua	Quantità di sostanza	Acqua necessaria per la solubilizzazione
Potassio solfoguaiacolato	1:8	4,5 g	36 g
Guaiacolo	1:80	0,60	48 g
nipagina	1:400	0,15 g	60 g

- Prevediamo un aromatizzante: 3% di estratto fluido di arancio (4,5 g)
- Prevediamo il conservante sciolto nell'etanolo: **0,15 g di nipagina in 2 g di etanolo**

- Calcolo del veicolo rimanente:
- $150g - (4,5g + 0,6g + 36g + 48g + 4,5g + 0,15g + 2g) = 54,25 g$

- Se questo è costituito da sciroppo semplice...
- g di saccarosio nel preparato: $66,5g : 100g = xg : 54,25g$ $Xg = 36 g$
- % saccarosio nel preparato: $(36g / 150g) * 100 = 24\%$

GUAJACOLO

2-Metossifenolo

$C_7H_8O_2$

pm 124,13

CAS 90-05-1

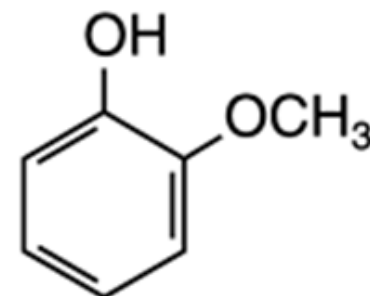
Sinonimi: metilcatecolo; *o*-idrossianisolo; 1-idrossi-2-metossibenzene; guaiacolina; gaiacolo; guaiacolo

Brevetti: U.S., 2 433 227, 1947; U.S., 3 057 927, 1962; Ger., 1 148 236, 1963

Farmacopee: PH. FR.

Notizie generali Il guajacolo viene isolato dalla resina del guaiaco che si ricava dal legno di *Guajacum officinale* L. e di *Guajacum sanctum* L.

Proprietà chimico-fisiche Massa cristallina bianca o giallina oppure liquido incolore o giallastro, molto rifrangente, con odore aromatico caratteristico e gradevole. Molto solubile in glicerolo (1:1), moderatamente solubile in acqua (1:60-70), miscibile con alcool, cloroformio, etere, oli, acido acetico glaciale. Poco



- Prevediamo un aromatizzante: 3% di estratto fluido di arancio (4,5 g)
- Prevediamo il conservante sciolto nell'etanolo: 0,15 g di nipagina in 2 g di etanolo

- Calcolo del veicolo rimanente:
- $150\text{g} - (4,5\text{g} + 0,6\text{g} + 36\text{g} + 4,5\text{g} + 0,15\text{g} + 2\text{g}) = 102\text{ g}$

- Se questo è costituito da sciroppo semplice...
- g di saccarosio nel preparato: $66,5\text{g}:100\text{g} = x\text{g}: 102\text{g}$ $X\text{g} = 68\text{ g}$

- Acqua nel preparato = Acqua nello sciroppo + acqua per solubilizzare attivi
 $(102 - 68) + 36 = 70\text{ g}$

- % saccarosio nel preparato: $(68\text{g}/150\text{g}) * 100 = 45\%$

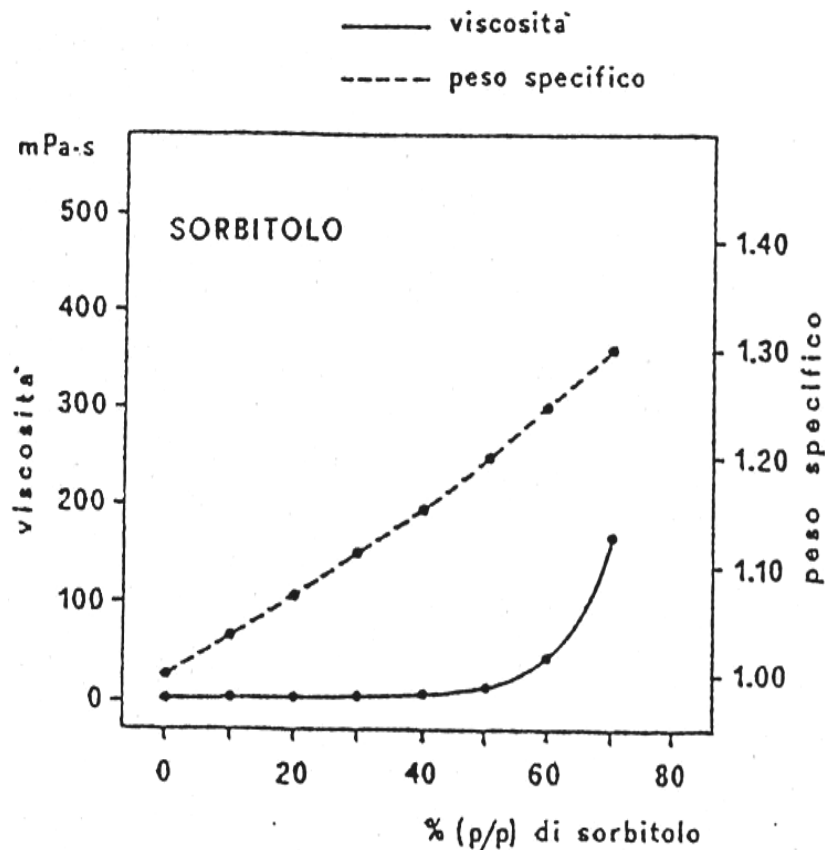
Procedura (metodo a caldo):

- in becker tarato scaldare 70 g di acqua a circa 70°C e solubilizzare il potassio solfoguaiacolato
- solubilizzare il saccarosio
- dopo raffreddamento aggiungere sotto agitazione l'estratto fluido di arancio
- sciogliere la nipagina in **2 ml di etanolo ed aggiungere il guaiacolo**
- aggiungere sotto agitazione la soluzione alcolica
- portare a peso.

Sciropi a base di zuccheri diversi dal saccarosio

Il **sorbitolo** è il succedaneo del saccarosio più usato.

Si tratta di un polialcol solubilissimo in acqua compatibile con quasi tutti i farmaci. Si trova in commercio in forma cristallina pura o **in soluzione sciropposa al 70%** cristallizzabile. Il sorbitolo ha potere dolcificante pari a circa la metà del saccarosio. Unico inconveniente è rappresentato **dall'effetto lassativo** che si può avere per assunzione di dosi anche modeste di sciroppo di sorbitolo.



Sciropi senza zucchero a base di mucillagini: Uso di edulcoranti naturali e artificiali

EDULCORANTE

saccarosio	1
fruttosio	1.3-1.7
maltosio	0.32
sorbitolo	0.6
xilitolo	1
aspartame	160
Ammonio glicerizzato	50
Saccarina sodica	300
Acesulfame	180-200
Sodio ciclamato	30
sucralosio	500-600

Esempio:

Carbossimetilcellulosa sodica 1,5-2 g
Saccarina sodica 0,3 g
Nipagina 0,1 g
Glicerina 5 g
Estratto fluido di arancio 3 g
Acqua q.b. a 100 g

BASI PER PREPARAZIONI LIQUIDE PER USO ORALE (FUXII)

DEFINIZIONE

Le basi per preparazioni liquide per uso orale hanno le seguenti composizioni:

Sorbitolo	7,35 g	28 g
Glicerolo 85 per cento	10 g	10 g
Saccarosio	46,5 g	-----
Acqua depurata q.b. a	100 ml	100 ml

Possono contenere conservanti idonei (per esempio una miscela di paraidrossibenzoati allo 0,10-0,15 per cento).

Preparazione: disciogliere, agitando, i componenti solidi in un uguale peso di Acqua depurata riscaldata a 50 °C. Lasciar raffreddare a temperatura ambiente e aggiungere, mescolando, i componenti liquidi, portando a volume con Acqua depurata: se necessario filtrare su garza o colino.

Le basi possono contenere anche il **7,0 per cento m/V** di Etanolo 96 per cento.

Prodotti commerciali

Levotuss sciroppo

100 ml contengono:

Attivo:

Levodropropizina

Eccipienti:

Saccarosio	35 g
Nipagina	0,12 g
Nipasolo	0,03 g
Acido citrico	0,96 g
Sodio idrossido	0,36 g
Aroma liquirizia	1 g
Acqua depurata	75,53 ml



Dott. Xxxxx Yxxxxxx
Via Zxxxxx, n.
Città Trieste 12 GENNAIO 2018

Pr. Paziente: Mario Bianchi

*Ammonio bromuro, Potassio bromuro. Sodio
bromuro ana g 5 in veicolo in veicolo
sciropposo preservato e
aromatizzato q.b. a
g 200*

fai sciroppo

q.b. a g 200

f.s.a.

un cucchiaino la sera

Allegato A**Tabella dei prezzi delle sostanze**

Descrizione	Prezzo al grammo
A	
Acido acetilsalicilico	Euro 0,122
Acido ascorbico	Euro 0,059
Acido borico	Euro 0,110
Acido citrico	Euro 0,038
Acido cloridrico (diluito)	Euro 0,012
Acido fosforico	Euro 0,050
Acido glutammico	Euro 0,062
Acido lattico	Euro 0,077
Acido salicilico	Euro 0,049
Acido tannico (tannino)	Euro 0,195
Acido tartarico	Euro 0,071
Acido tricloro-acetico	Euro 0,205
Acqua depurata	Euro 0,002
Acqua ossigenata 100 vol. - (vedi perossido di idrogeno)	Euro 0,007

Calcolo del prezzo delle sostanze

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (SCIROPPO)

Prescrizione del medico: ammonio bromuro, potassio bromuro, sodio bromuro ana g 5 in veicolo sciropposo preservato e aromatizzato q.b. a g200

Composizione	Quantità	Tariffa	Importo			
	g	€/g	€			
ammonio bromuro	5	0.07	0.35			
potassio bromuro	5	0.1	0.5	H 319		
sodio bromuro ana	5	0.169	0.845			
saccarosio	100	0.022	2.2			
arancia estratto fluido	10	0.027	0.27			
metile p-idrossibenzoato	0.2	0.205	0.041			
acqua	74.8	0.002	0.1496			
TOTALE sostanze			4.3556	arr	4.36	€

1. Preparazioni liquide (soluzioni fino a 2 componenti e fino a 2 operazioni tecnologiche) 6,65

• per ciascun componente in più sul prezzo finale 0,80

• per ogni operazione tecnologica in più 2,30

Punto 1 all.B; preparazioni liquide: soluzioni						
Operazioni		1)pesate 2)solubilizzazione 3)riscaldamento				
						€
Fino a 2 componenti e fino a 2 op. tecnologiche						6,65
Per ogni componente in più: $(7-2)=5 \times 0.80$						4
Op. tecnologiche in più oltre alle prime due						2,3
Totale costi di preparazione						12,95
Incremento 40% art.7 sui costi di preparazione						5,18
Supplemento art.8 (sostanza cod. H, KBr)						2,5
Costo del recipiente						0,26
Prezzo delle sostanze						4,36
Iva 10%						2,525
Totale						27,78

In etichetta:

M = materie prime costo

PI = costo preparazione + incremento 40%

S = supplementi

C = confezionamento

T = totale IVA inclusa 10%

Un esempio di etichetta è la seguente:

FARMACIA _____

N. _____ **Dott.** _____ **Nome del paziente** _____

Data di preparazione _____ **Data limite di utilizzazione** _____

Composizione quali-quantitativa:

Quantità o n. di dosi forma _____

Uso _____

Avvertenze _____

PREZZO	
M	_____
PI	_____
S	_____
C	_____
T	_____

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (SCIROPPO)

Prescrizione del medico: Efedrina cloridrato centigrammi dieci, Sodio benzoato g 4, Estratto fluido di poligala g 5, in veicolo sciropposo preservato e aromatizzato per somministrazione orale q.b. a g 200

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Op. tecnologiche:	pesate solub/miscel.
	g	€/g	€		
sodio benzoato	4	0,053	0,212		
efedrina HCl H 302, doping	0,1	0,888	0,0888	n. op. tecnologiche	2
poligala estratto fluido	5	0,061	0,305	n. componenti	6
metile p-idrossibenzoato	0,2	0,205	0,041		
alcol etilico	2	0,02	0,04	Costo preparazione	
arancia estratto fluido	3	0,027	0,081	fino a due comp. e 2 op. tec	6,65
sciroppo semplice:	175,7			componenti in più (4x0.8)	3,2
saccarosio	116,84	0,022	2,5705		
acqua	58,86	0,002	0,1177	tot. prepazione	9,85
acqua sol. efedrina	10	0,002	0,02	incremento 40 %	3,94
totale materie prime			3,476	Materie prime	3,48
	qtà	ragione		Supplemento	5
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Preparazione	13,79
	1	dopante	2,5	Recipiente	0,26
totale supplemento			5	iva 10%	2,2526
				TOTALE	24,7786
				arr. Euro	24,78

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (SCIROPPO)

Prescrizione del medico: Prometazina cloridrato cg 20, Estratto fluido di poligala g 5, in veicolo sciropposo q.b. a ml 200

Composizione	Quantità	Tariffa	Importo	Op. tecnologiche:	pesate solub/miscel.
	g	€/g	€		
prometazina HCl - cod.H	0,2	0,186	0,0372		
poligala estratto fluido	5	0,061	0,305	n. op. tecnologiche	2
acido ascorbico	0,4	0,059	0,0236	n. componenti	3
metile p-idrossibenzoato	0,2	0,205	0,041		
alcol etilico	2	0,02	0,04	Costo preparazione	
arancia estratto fluido	3	0,027	0,081	fino a 2 comp. e 2 op. tec	6,65
sciroppo semplice:	226,2			componenti in più (1x0.80)	0,8
saccarosio	150,8	0,022	3,3176		
acqua	75,4	0,002	0,1508	totale preparazione	7,45
acqua sol. efedrina	10	0,002	0,02	incremento 40 %	2,98
totale materie prime			4,0162	Materie prime	4,02
	qtà	ragione		Supplemento	2,5
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Preparazione	10,43
				Recipiente	0,26
totale supplemento			2,5	iva 10%	1,72062
				TOTALE	18,92682
supponendo che 200 ml di sciroppo pesino 243.9 g				arr .euro	18,93

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (SCIROPPO)

Prescrizione del medico: Sodio metilarsinato centigrammi dieci, Sodio glicerofosfato g 5, China estratto fluido, Cola estratto fluido ana g 3, sciroppo di arancio preservato q.b. a g 200

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Op. tecnologiche:	pesate solub/miscel.
	g	€/g	€		
sodio glicerofosfato	3	0,089	0,267		
sodio metilarsinato H301-410,tab VIII FUI	0,1	0,01	0,001	n. operazioni tecnologiche	2
china estratto fluido	3	0,06	0,18	n. componenti	6
cola estratto fluido ana	3	0,026	0,078		
metile p-idrossibenzoato	0,2	0,205	0,041	Costo preparazione	
alcool etilico	2	0,02	0,04	fino a 2 comp. e 2 op. tec	6,65
sciroppo di arancio	qb a 200			componenti in più (4x0,80)	3,2
arnacio estratto fluido	8,93	0,027	0,24111		
saccarosio	113,18	0,022	2,48996		
acqua	59,12	0,002	0,11824	totale prepazione	9,85
acqua sol. efedrina	10	0,002	0,02		
totale materie prime			3,47631	incremento 40 %	3,94
	qtà	ragione		Materie prime	3,48
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Supplemento	2,5
				Preparazione	13,79
totale supplemento			2,5	Recipiente	0,26
				iva 10%	2,002631
				TOTALE	22,028941
				arr. Euro	22,03

SISTEMI DISPERSI LIQUIDI GROSSOLANI

EMULSIONI

Preparazioni delle emulsioni

La formazione delle emulsioni avviene per **frantumazione** di una delle due fasi per portarla in dispersione nell'altra. Ciò avviene anche mediante applicazione di una adeguata **forza meccanica**. L'emulsionante interviene orientando l'emulsione e stabilizzandola.

Qualora si utilizzi un tensioattivo, la formazione dell'emulsione è facilitata in quanto esso è in grado di abbassare la tensione interfacciale, consentendo la frantumazione della fase da portare in dispersione con un **minore contributo di energia**.

A livello magistrale si può utilizzare **mortai e pestello o un frullatore** ad immersione



Emulsioni per os

Sono emulsioni **O/A** destinate a:

- ◇ Somministrazione di una **sostanza oleosa in veicolo acquoso** (olio di ricino, olio di fegato di merluzzo)
- ◇ Somministrazione di un **farmaco lipofilo per evitare di fare una sospensione** specialmente quando il farmaco è in quantità molto piccole (si usa il 20-30% di fase oleosa)

Scelta dell'emulsionante

- ◇ Idrocolloidi: gomma arabica

Gomme

- ◇ **La viscosità** di emulsioni prodotte con **gomma arabica** aumenta nel tempo indicando un progressivo consolidamento della struttura che si viene a formare
- ◇ L'introduzione di **saccarosio** come edulcorante in queste emulsioni provoca un incremento della viscosità e quindi questo effetto comporta la formazione di emulsioni sufficientemente stabili anche con quantità relativamente basse di gomma.
- ◇ La **gomma adragante** viene utilizzata solo **in mix** con quella **arabica** per incrementare la viscosità

La gomma arabica è la più affidabile in galenica

Stabilità Emulsioni O/A

Aggiunta di Antiossidanti

- Antiossidanti di primo gruppo:

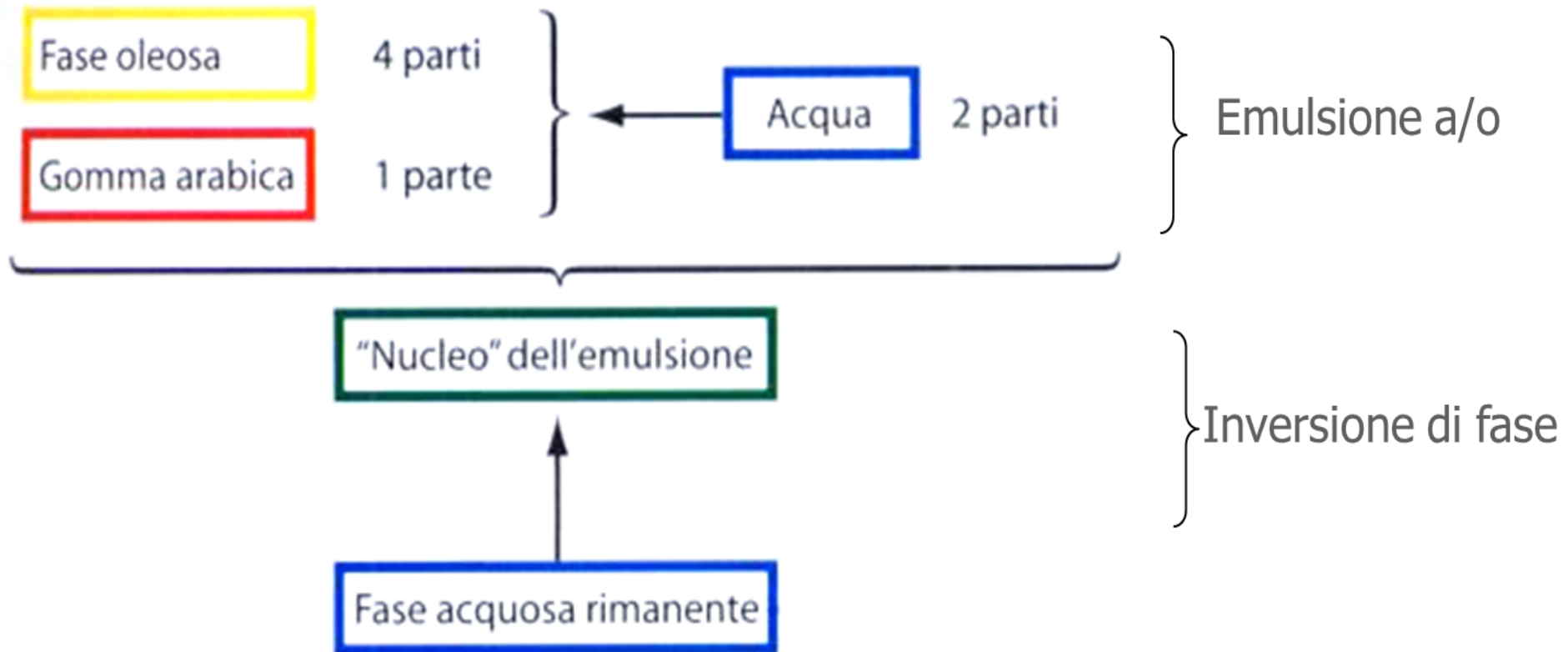
tocoferoli, butil idrossianisolo-**BHA**-, butil idrossi toluene-**BHT**-) utilizzati allo **0.01-0.1%**. (BHA, BHT e tocoferoli per os e per uso topico)

- Antiossidanti di secondo gruppo:

acido ascorbico, solfiti e bisolfiti di sodio e potassio. Sono spesso associati a **sinergizzanti come l'acido citrico e tartarico**

METODI DI PREPARAZIONE

METODO PER SOSPENSIONE O CONTINENTALE



Preparazione 3: EMULSIONE

<i>Eucaliptolo</i>	<i>1 g</i>
<i>Estratto fluido di eucalipto</i>	<i>3 g</i>
<i>Olio di olive</i>	<i>40 g</i>
In veicolo per os	q.b. a 120 g



- Prevediamo un idrocolloide: gomma arabica in rapporto 1 parte rispetto all'olio (40/4= **10g**)
- Prevediamo un aromatizzante: essenza di menta 4 gtt
- Prevediamo il conservante: 0,1% di nipagina (0,12g) sciolti in 1 g di etanolo
- Calcolo del veicolo rimanente:
 $120\text{g} - (1\text{g} + 3\text{g} + 40\text{g} + 10\text{g} + 0,1\text{g} + 0,12\text{g} + 1\text{g}) = 64,78\text{ g}$ che possono essere di acqua (di cui 20 g- **2 parti** - servono per preparare il nucleo) 44,78

Procedura (metodo per sospensione o continentale):

- predisporre la soluzione oleosa dei farmaci che andrà a costituire la fase oleosa: aggiungere all'olio di olive l'eucalipto.
- nel mortaio perfettamente asciutto porre 10 g di gomma arabica e aggiungere gradualmente in 2-3 riprese la fase oleosa trituando bene con il pestello fino ad ottenere una sospensione fine ed omogenea e facendo attenzione a non lasciare sedimentare la gomma sul fondo del pestello
- introdurre tutta in una volta l'acqua necessaria per il nucleo (20 g) trituando molto energicamente con il pestello fino ad ottenere un nucleo di emulsione viscoso (sbiancamento e rumore caratteristico)
- diluire il nucleo con lo sciroppo semplice (componente a maggiore viscosità) e poi con la rimanente acqua
- Aggiungere goccia a goccia l'estratto fluido di eucalipto
- portare in soluzione la nipagina nell'alcool e diluirvi l'essenza
- completare con l'aggiunta goccia a goccia della soluzione alcolica
- trasferire in contenitore

PRINCIPIO ATTIVO

100 ml: olio di fegato di ippoglosso ml 1,5 (contenente 69000 U.I. di retinolo e 11000 U.I. di colecalciferolo), acido ascorbico mg 160.

ECCIPIENTI

Succo d'arancia concentrato; saccarosio; glicerina; gomma adragante; gomma arabica; olio di arancia dolce; sali sodici degli esteri dell'acido p. ossibenzoico; sodio metabisolfito; acqua depurata FU.

HALIBORANGE EMULSIONE

EUROSPITAL SpA

PRINCIPIO ATTIVO

100 ml: olio di fegato di ippoglosso ml 1,5 (contenente 69000 U.I. di retinolo e 11000 U.I. di colecalciferolo), acido ascorbico mg 160.

ECCIPIENTI

Succo d'arancia concentrato; saccarosio; glicerina; gomma adragante; gomma arabica; olio di arancia dolce; sali sodici degli esteri dell'acido p. ossibenzoico; sodio metabisolfito; acqua depurata FU.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Vitamine A e D in associazione.

INDICAZIONI

Condizioni nelle quali può verificarsi un aumento del fabbisogno di Vitamine A e D; periodo della crescita, gravidanza, allattamento.

POSOLOGIA

Sotto il primo anno di età: un cucchiaino diluito in acqua tre volte al dì. *Dopo il primo anno:* due cucchiaini tre volte al dì. *Adulti:* un cucchiaio due volte al dì dopo i pasti.

Allegato B

3. Emulsioni, sospensioni e miscele di olii (fino a 2 componenti e 2 operazioni tecnologiche, fino a 250 g)	13,30
• per ogni g 100 o frazione in più oltre i g 250	0,70
• per ogni componente in più sul prezzo finale	0,70
• per ogni operazione tecnologica in più	2,30

Forme farmaceutiche attinenti: miscele oleose, emulsioni e sospensioni per uso orale, cutaneo, rettale e vaginale e per uso veterinario.

Operazioni tecnologiche base: pesata o misura volumetrica e miscelazione.

Operazioni tecnologiche in più (indicative): per gli olii filtrazioni su garza, su siringa, su torchio; riscaldamento, macinazione, setacciatura, dissoluzione di componenti solidi.

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (EMULSIONE)

Prescrizione del medico: Olio di ricino g 40, gomma arabica e gomma adragante q.b., in veicolo acquoso aromatizzato per somministrazione orale q.b. a g 200

punto 3 all. B:
Emulsioni, sospensioni,
miscele di olii

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	pesate
	g	€/g	€		emulsionamento
olio di ricino	40	0,016	0,64		dissol. Saccarosio
gomma arabica	10	0,06	0,6	n. operazioni tec.	3
gomma andragante	1	0,239	0,239	n. componenti	5
essenza di anice	0,08	0,083	0,00664		
metile p-idrossibenzoato	0,1	0,205	0,0205	Costo preparazione	
saccarosio	15	0,022	0,33	fino a 2 comp., 2 op. tec. E fino a 250g	13,3
alcool etilico	2	0,02	0,04	componenti in più (3x0,70)	2,1
acqua qb a 100	31,82	0,002	0,06364	op. Tecnologica in più	2,3
				totale prepazione	15,4
totale materie prime			1,93978	incremento 40 %	6,16
	qtà	ragione		Materie prime	1,94
supplemento art.8	0	cod.H	0	Supplemento	0
				Preparazione	21,56
totale supplemento			0	Recipiente	0,26
				iva 10%	2,375978
				TOTALE	26,135758
				arr. Euro	26,14

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (EMULSIONE)

Prescrizione del medico: Olio di fegato di merluzzo g 40, calcio ipofosfito g 2, sodio metilarsinato centigrammi cinque, gomma, aroma, saccarosio e acqua q.b. a 200 g

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	
	g	€/g	€		
olio di fegato di merluzzo	40	0,009	0,36		pesate emulsione solubilizz. Solidi
gomma arabica	10	0,06	0,6	n. operazioni tec.	3
calcio ipofosfito	2	0,232	0,464	n. componenti	7
sodio metilarsinato (H301,331) tab.3 FUI '	0,05	0,01	0,0005		
essenza di anice	0,08	0,083	0,00664	Costo preparazione	
saccarosio	20	0,022	0,44	fino a 2 comp. e 2 op. tec e fino a 250g	13,3
metile p-idrossibenzoato	0,15	0,205	0,03075	componenti in più (3x0,70)	3,5
alcol etilico	2	0,02	0,04	op. Tecnologica in più	2,3
acqua q.b. a 200g	45,72	0,002	0,09144		
totale materie prime			2,03333	totale preparazione	16,8
				incremento 40 %	6,72
supplemento art.8	qtà 1	ragione cod.H	2,5	Materie prime	2,03
				Supplemento	2,5
				Preparazione	23,52
totale supplemento			2,5	Recipiente	0,26
				iva 10%	2,831333
				TOTALE	31,144663
				arr. Euro	31,14

SISTEMI DISPERSI LIQUIDI GROSSOLANI

SOSPENSIONI

Sospensioni

Sono sistemi dispersi grossolani in cui la fase dispersa è un solido e la fase disperdente è un liquido.

Termodinamicamente instabili (sedimentazione, riagggregazione).

Somministrazione di solidi insolubili in formulazioni farmaceutiche più biodisponibili.

Anche per le sospensioni la viscosità del sistema è condizionata dal volume di fase dispersa. In generale quando la fase dispersa è circa il 30% la sospensione si presenta ancora fluida

Hanno molte similitudini con le emulsioni

□ sistemi dispersi grossolani

□ sistemi instabili

come per le emulsioni si fa riferimento **all'equazione di Stokes** per individuare i parametri critici...

anche in questo caso i fenomeni di instabilità si manifestano con flocculazione, sedimentazione,...



Legge di Stokes

$$v = \frac{2R^2(d_e - d_i)g}{9\eta}$$

dove:

v = velocità di sedimentazione;
 R = raggio delle particelle disperse;
 d_i = densità della fase interna;
 d_e = densità della fase esterna;
 g = accelerazione di gravità;
 η = viscosità della fase continua.

Per la preparazione delle sospensioni:

- **Dimensioni** delle particelle (macinazione)
- **Bagnabilità** (angolo di contatto): tensioattivi (HLB 7-10, concentrazioni 0.05-0.5%) e sostanze idrofile (idrocolloidi, glicerina, sorbitolo e sciroppo semplice)
- **Viscosità**

VEICOLO PER SOSPENSIONI (pag. 24 lab.)

Acqua

Edulcoranti:

Zuccheri (saccarosio, fruttosio, glucosio); Polioli (sorbitolo) : **10 – 20 %**

Di sintesi (saccarina sodica, ecc. **0,1-0,3%**)

Promotori di idrofilia:

tensioattivo non ionico : **0,5-1%**

Idrocolloide:

elevata viscosità: **0,5-2%**

Diluyente inerte non solubile:

Amido, calcio fosfato, MCC: **2-10%**

Intermedio di idratazione:

glicerina: **<5%**

Cosolvente:

Etanolo: **<10%**

Aromatizzanti:

Oli essenziali; **circa 0,1%** , aromi artificiali: q.b.

Conservanti:

Metile p-idrossibenzoato; Metile + propile p-idrossibenzoato **0,1-0,15%**

Stabilizzanti:

Antiossidanti idrosolubili, complessanti, regolatori di pH

Coloranti:

Consentiti per uso alimentare

Prepare Vehicle for Oral Solution as follows (soluzione A)

Sucrose	80 g
Glycerin	5 g
Sorbitol	5 g
Sodium Phosphate, Dibasic	120 mg
Citric Acid	200 mg
Potassium Sorbate	100 mg
Methylparaben	100 mg
Purified Water, a sufficient quantity to make	100 mL

Calculate the quantity of each ingredient required for the total amount to be prepared. Accurately weigh/measure each ingredient. Heat about 30 mL of Purified Water to 70 to 75. Add the Glycerin and Methylparaben, and stir until the Methylparaben is dissolved. Add the Dibasic Sodium Phosphate, Citric Acid, Potassium Sorbate, and Sorbitol, and mix well. Add the Sucrose, and mix until dissolved; remove from the heat, and allow to cool. Add sufficient Purified Water to volume, and mix well. Adjust the pH if necessary. Package, and label.

Packaging and storage: Package in a tight, light-resistant container, and store at controlled room temperature.

Labeling: Label it to indicate that it is for use in compounding oral solutions and suspensions.

pH: an apparent pH between 4.0 and 5.0.

Validità: 6 months

Prepare Vehicle for Oral Suspension as follows (soluzione B)

Cellulose, Microcrystalline	800 mg
Xanthan Gum	200 mg
Carrageenan	150 mg
Carboxymethylcellulose Sodium (High Viscosity)	25 mg
Citric Acid	250 mg
Sodium Phosphate, Dibasic	120 mg
Simethicone	0.1 mL
Potassium Sorbate	100 mg
Methylparaben	100 mg
Purified water, a sufficient quantity to make	100 mL

Calculate the quantity of each ingredient required for the total amount to be prepared. Accurately weigh/measure each ingredient. Heat about 90 mL of the Purified Water to 70 to 75. Dissolve the Methylparaben, followed by the Citric Acid, Dibasic Sodium Phosphate, and Potassium Sorbate in the heated water. Remove from the heat. Constantly mixing, slowly sprinkle on the Microcrystalline Cellulose, Xanthan Gum, Carrageenan, and Carboxymethylcellulose Sodium. Continue to stir until fully hydrated, add the Simethicone, and mix well. Add sufficient Purified Water to volume, and mix well. Adjust the pH if necessary. Package, and label.

Packaging and storage: Package in a tight, light-resistant container, and store at controlled room temperature.

Labeling: Label it to indicate that it is for use in compounding oral solutions and suspensions.

pH: an apparent pH between 4.0 and 5.0.

Allegato B

3. Emulsioni, sospensioni e miscele di olii (fino a 2 componenti e 2 operazioni tecnologiche, fino a 250 g)	13,30
• per ogni g 100 o frazione in più oltre i g 250	0,70
• per ogni componente in più sul prezzo finale	0,70
• per ogni operazione tecnologica in più	2,30

Forme farmaceutiche attinenti: miscele oleose, emulsioni e sospensioni per uso orale, cutaneo, rettale e vaginale e per uso veterinario.

Operazioni tecnologiche base: pesata o misura volumetrica e miscelazione.

Operazioni tecnologiche in più (indicative): per gli olii filtrazioni su garza, su siringa, su torchio; riscaldamento, macinazione, setacciatura, dissoluzione di componenti solidi.

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (EMULSIONE)

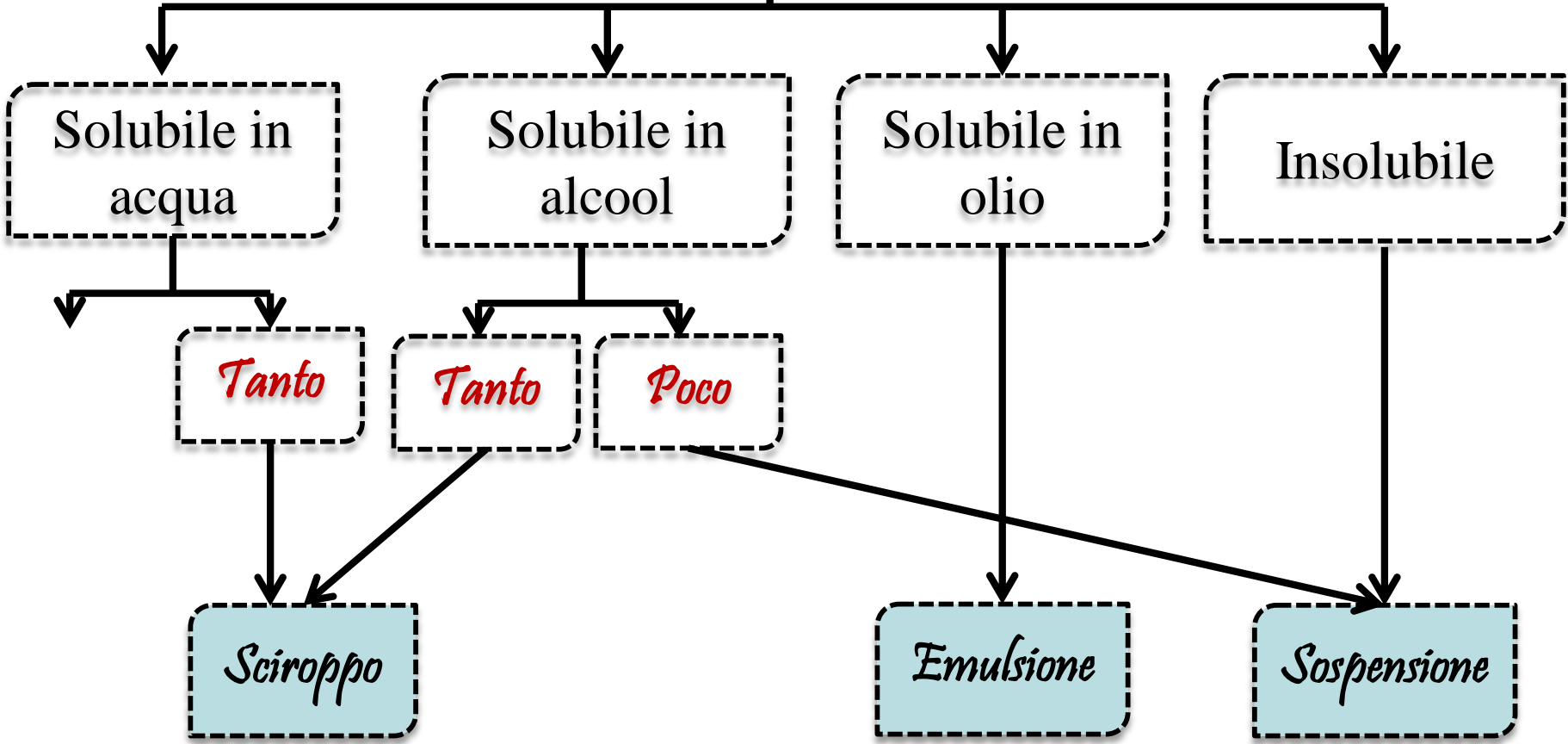
Prescrizione del medico: caolino g 25, bimoto magistero g 5, metilcellulosa, aroma, alcool etilico, sciroppo in veicolo acquoso qb a 200 g.

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	
	g	€/g	€		pesate miscelazione
caolino	25	0,014	0,35		
bismuto nitrato basico	5	0,209	1,045	n. operazioni tec.	2
metilcellulosa	2	0,008	0,016	n. componenti	6
essenza di menta	0,08	0,313	0,02504		
metile p-idrossibenzoato	0,15	0,205	0,03075	Costo preparazione	
alcool etilico	2	0,02	0,04	fino a 2 comp. e 2 op. tec e fino a 250g	13,3
sciroppo semplice	50			componenti in più (4x0,70)	2,8
acqua	132,44	0,002	0,26488		
saccarosio	33,3	0,022	0,7326		
totale materie prime			2,50427	totale prepazione	16,1
				incremento 40 %	6,44
	qtà	ragione		Materie prime	2,50427
supplemento art.8	0	cod.H	0	Supplemento	0
				Preparazione	22,54
totale supplemento			0	Recipiente	0,26
				iva 10%	2,530427
				TOTALE	27,834697
				arr. Euro	27,83

Riassumendo

Ti viene richiesta preparazione liquida per os....

*Solubilità del
p.a.*



PREPARAZIONI SEMISOLIDE PER USO CUTANEO: POMATE

Paste

Crema idrofile

Crema idrofobe

Unguenti idrofili

Unguenti lipofili

Gel

Sotto tale termine vengono comprese tutte quelle preparazioni che pur mostrando rilevanti differenze di caratteristiche fisiche hanno in comune la via di applicazione cioè la **via cutanea**

Si tratta di **masse semisolide** dotate di **plasticità** (= capacità di lasciarsi deformare per azione meccanica) in grado di essere spalmate sulla pelle in uno strato più o meno sottile aderendovi uniformemente.

Esse sono destinate a:

- **Rilascio locale di p.a.**
- **Trasporto transdermico di p.a.**

Oppure devono esercitare sulla pelle:

- **Azione emolliente**
- **Azione protettiva**

L'assorbimento del farmaco attraverso la cute dipende da:

- 1. Distribuzione della base a livello della cute**
- 2. Capacità da parte della base di cedere il farmaco**
- 3. Effetti della base sulla cute**

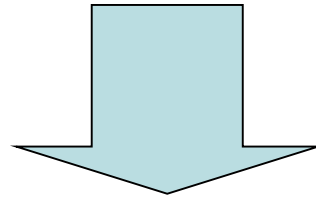
Caratteristiche generali degli eccipienti (basi) per preparati dermatologici

- ◇ **Atossicità cutanea**
- ◇ **Asportabili**
- ◇ **Compatibilità con i farmaci**
- ◇ **Buoni caratteri organolettici**

Le preparazioni semisolide per applicazione cutanea vengono distinte in 4 fondamentali categorie:

UNGUENTI, CREME, PASTE E GEL.

**SONO SISTEMI DISPERSI COSTITUITI DA UNA FASE DISPERSA DI
DIVERSA NATURA ED UNA FASE DISPERDENTE GELIFICATA**



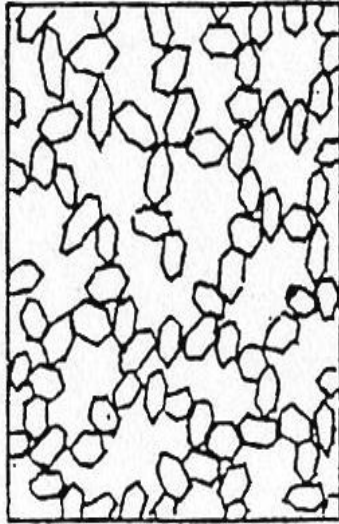
SISTEMI GELIFICATI

UN SISTEMA GELIFICATO è un sistema nel quale una frazione per lo più solida costituita da particelle microscopiche o submicroscopiche si organizza in una struttura reticolare che trattiene nelle sue maglie la frazione liquida.

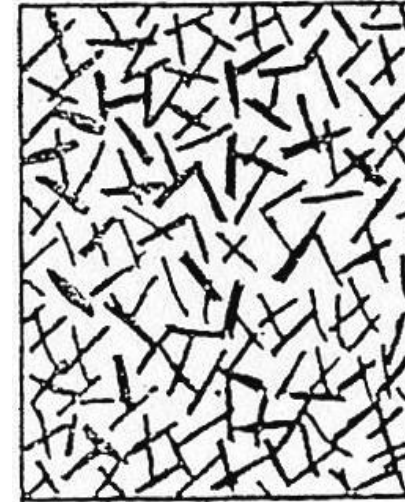
La struttura può essere originata da:

Microcristalli di diversa forma, particelle colloidali, particelle solide finissime, macromolecole lineari, goccioline di emulsione.

SISTEMI GELIFICATI (fase disperdente)



Cristalli esagonali

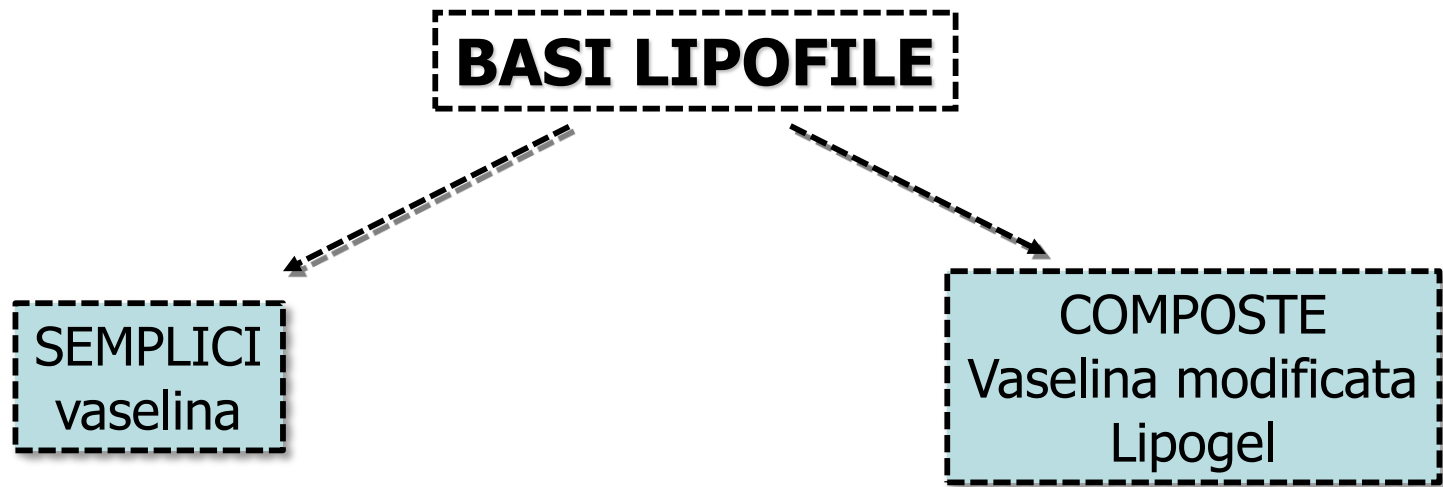


Cristalli lineari

- i. Liquido**
- ii. Emulsione**
- iii. Solido**

LE BASI VENGONO CLASSIFICATE IN FUNZIONE DELLE LORO CARATTERISTICHE IDRO-LIPOFILE E STRUTTURALI IN:

- **BASI LIPOFILE**
- **BASI ASSORBENTI ACQUA**
 - **BASI EMULSIONANTI**
 - **BASI IDROSOLUBILI**



- Sono **BASI MONOFASICHE** costituite da uno o più eccipienti lipofili.
- Sono **miscibili con liquidi oleosi** (diminuzione della consistenza)

MATERIE PRIME PER BASI LIPOFILE

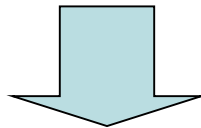
- **IDROCARBURI** paraffina liquida, vaselina, paraffina solida
- **GLICERIDI** oli vegetali, gliceridi di sintesi, grassi animali e vegetali, mono-, di- e tri-gliceridi semisintetici e sintetici
- **ESTERI DI ACIDI GRASSI** isopropile miristato
- **CERE** d'api, carnauba, spermaceti, cetile palmitato
- **ALCOLI GRASSI** alcol cetilico, stearilico, cetostearilico
- **POLIMERI SILICONICI**

VASELINA

• Mix purificata e decolorata di idrocarburi ottenuta per trattamento dei residui della rettificazione del petrolio. È una massa bianca filante. La consistenza è dovuta alla gelificazione operata dalla frazione di idrocarburi cristallizzata che produce la struttura nella quale è trattenuta la frazione rimasta liquida.

• La quantità di liquido oleoso che può essere introdotto nella vaselina senza che vengano pregiudicate le sue caratteristiche è al max del 20%

• Un incremento della quantità di liquido oleoso che può essere incorporato lo si ha con la VASELINA MODIFICATA



Si può introdurre fino al max il 25% di fase oleosa

White ointment (USP) cera d'api al 5%+ vaselina 95%

LIPOGEL

Sono basi lipofile **costituite da un liquido oleoso che viene gelificato con sostanze lipofile a media bassa temperatura di fusione quali la **paraffina solida, la cera d'api, mono e digliceridi****, in grado di produrre microcristalli in grado di organizzarsi in una struttura reticolata

Si preparano facendo fondere il gelificante insieme alla fase oleosa e raffreddando gradualmente

La consistenza dei lipogel dipende da:

- **Natura e concentrazione del gelificante**
- **Dalle condizioni termiche di gelificazione**

• Lipogel con consistenza idonea si ottengono impiegando **15-25%**

• **La cera d'api è** il gelificante più utilizzato

BASI ASSORBENTI ACQUA

Semplici
lanolina

Composte

- Lanolina idrata
- Basi complesse contenenti lanolina
- Basi alternative alla lanolina
- Basi con tensioattivi **idrofobi**

• Sono monofasiche costituite da basi lipofile contenenti tensioattivi lipofili.

• Sono miscibili con liquidi oleosi

• Incorporano stabilmente acqua e liquidi idrofili anche in quantità notevoli sotto forma di emulsione **A/O** ad opera del loro contenuto in tensioattivi

MATERIE PRIME

- **Lanolina**
- **Alcoli della lanolina**
- **Colesterolo**
- **Idrocarburi**
- **Cere**
- **Alcoli alifatici superiori**

LANOLINA

Miscela complessa formata da: **ALCOLI** ALIFATICI, ALCOLI TRITERPENICI, **STEROLI** LIBERI O VARIAMENTE ESTERIFICATI CON ACIDI GRASSI INSATURI, SATURI, OSSIDRILATI.

Viene ottenuta dal residuo del lavaggio della lana con solventi organici. È il sebo della pecora.

L'insieme di alcoli e steroli **conferisce alla lanolina la capacità di incorporare stabilmente fino al doppio del suo peso di acqua e formare emulsioni A/O.**

LANOLINA IDRATA (Farmacopea Europea)

- E' una miscela del 75% di lanolina e 25% di acqua
- Si ottiene per incorporazione graduale di acqua alla lanolina fusa e agitazione continua fino raffreddamento
- Può emulsionare ulteriori quantità di acqua e liquidi idrofili
- Può essere diluita con liquidi oleosi

BASI COMPLESSE CONTENENTI LANOLINA

- Si tratta in genere di miscele di vaselina e lanolina in proporzioni diverse
- La lanolina è in percentuale da 10 a 50%
- Capacità di incorporare acqua
- Più agevole da maneggiare

BASI ALTERNATIVE ALLA LANOLINA

- Contengono alcoli della lanolina (mix di steroli e alcoli alifatici separati dalla lanolina mediante saponificazione)
- Il componente principale degli alcoli della lanolina è il **colesterolo**

BASI CON TENSIOATTIVI IDROFOBI

- Si tratta in genere di **vaselina** nella quale vengono aggiunti tensioattivi quali **alcoli della lanolina o colesterolo**
- Di preparazione estemporanea si può aggiungere alla **vaselina** un tensioattivo liposolubile in genere al **3%** (si utilizza spesso il sorbitan stearato- Span 60)

BASI EMULSIONANTI

Sono **basi bifasiche** costituite da una fase lipofila e una idrofila, entrambe liquide, una delle quali è dispersa nell'altra in goccioline formando un **sistema emulsionato, mentre la fase disperdente è gelificata.**

BASI EMULSIONANTI A/O

Caratteristiche:

- Diluibile con liquidi oleosi
- Possono incorporare** per azione meccanica modeste quantità di **acqua** come fase dispersa per effetto del tensioattivo
- Possono essere asportate dalle superfici alle stesse condizioni delle basi lipofile

BASI EMULSIONANTI O/A

Caratteristiche:

- Diluibili con liquidi acquosi
- Possono incorporare** per azione meccanica modeste quantità di liquidi **oleosi**
- Possono essere asportate dalla superficie con acqua

BASI IDROSOLUBILI

Sono **basi monofasiche** costituite da **materie prime solubili in acqua** oppure da dispersioni acquose o idroalcoliche di **idrocolloidi** in concentrazioni sufficienti a produrre un sistema gelificato di adeguata viscosità

Caratteristiche:

- Miscibili con acqua
- Immiscibili con liquidi oleosi
- Possono essere asportate con acqua

Macrogol unguenti base FU

Idrogel

MACROGOL UNGUENTO BASE (FUXII)

Polietilenglicoli unguento base

DEFINIZIONE

L'unguento base ha la seguente composizione:

Macrogol (4000) 40 g

Macrogol (400) 60 g

Puo' contenere conservanti.

Preparazione: aggiungere il Macrogol (4000) al Macrogol (400), scaldando sino a fusione della parte solida e continuando ad agitare sino a raffreddamento.

CONSERVAZIONE

In recipiente ben chiuso, al riparo dal calore.

MATERIE PRIME

Polialcoli: glicerina, propilen glicole
Polietilenglicole (MACROGOL o PEG).

Idrocolloidi: carbossimetilcellulosa sodica,
metilcellulosa, idrossietilcellulosa,
metilidrossietilcellulosa

Polimeri di sintesi quali i **carbomeri** (polimeri dell'acido acrilico) salificati con basi alcaline o etanolamine.

Classificazione delle preparazioni semisolide



Paste
Crema
Unguenti
Gel

Unguenti

Definiti dalla FUI "preparazione semisolide per applicazione cutanea costituite da una base monofasica in cui possono essere disperse sostanze solide o liquide"

A seconda della **base MONOFASICA** impiegata possono essere distinti in:

- UNGUENTI IDROFOBICI**

Quando si utilizzano basi lipofile

- CHE EMULSIONANO ACQUA**

Quando si utilizzano basi emulsionanti acqua

- IDROFILI**

Quando si utilizzano basi idrosolubili

METODI DI PREPARAZIONE

Scopo: garantire l'omogeneità della dispersione del p.a.

1. PER INCORPORAZIONE MECCANICA

2. PER FUSIONE

1. Unguenti per incorporazione meccanica

•Il farmaco **viene introdotto per azione meccanica** di **miselazione**, **triturazione** o **levigazione** nella base prescelta nella cui fase liquida potrà andare direttamente in soluzione, oppure potrà essere frantumato in goccioline.

•**I p.a. devono essere predisposti in condizioni che ci permettano di ottenere un'omogenea distribuzione.**

- Solido**: Riduzione delle dimensioni

- Diluizione progressiva**

P.a. solubili nella base:

- liquidi (mix)
- semisolidi/ solidi (mix previa **dissoluzione** in solvente miscibile con la base)

P.a. insolubili nella base:

Liquidi/semisolidi/solidi
(**emulsione**) /sospensione

CAPITA DI SCOPRIRE CHE IL NOSTRO FARMACO LIPOFILO E' PIU' SOLUBILE IN
ETANOLO CHE IN UNA FASE LIPOFILA...

TUTTAVIA L'USO DI ETANOLO E' DA EVITARE:

- **IRRITAZIONI DELLA PELLE**
- **INTERAZIONI**
- **CRISTALLIZZAZIONE DEL P.A.**



2. Unguenti per fusione

•Il farmaco viene disperso allo **stato solido**, **liquido** o **semisolido** in forma di **soluzione**, **emulsione** o **sospensione** nella base predisposta allo stato fuso.

•**Garantire l'omogeneità dei p.a**

ALLESTIMENTO DELLA MASSA FUSA

- Attenzione fusione a bagnomaria, calore più omogeneo
- Evitare il riscaldamento prolungato
- Può essere utile praticare la fusione differenziata (si inizia da quelli con P.f. maggiore)
- Dopo l'aggiunta dei farmaci si opera il raffreddamento con le solite precauzioni

Quando il procedimento per **fusione** è da preferire a quello per incorporazione meccanica...

- Quando abbiamo per es una base preformata in cui **il farmaco è solubile** ma lentamente o necessitiamo di un volume maggiore

Attenzione quando si utilizzano farmaci volatili (mentolo, timolo) e si opera per fusione, abbassare prima la temperatura

FARMACI SOLUBILI NELLA BASE

- Si allestisce la base
- Se il farmaco è **solido** va ridotto in **polvere fine**
- Aggiunta del farmaco liquido o solido (**aspettare la dissoluzione**)
- Attenzione alla solubilità del farmaco può ppt dopo raffreddamento e andare in sospensione ok ma omogenea

FARMACI INSOLUBILI NELLA BASE

LIQUIDI

Emulsione

SEMISOLIDI

Emulsione
Previa diluizione

SOLIDI

- Sospensione
- Emulsione
previa dissoluzione del
p.a.

Iniziare l'emulsione ad incipiente gelificazione



GELIFICANTI PER UNGUENTI PER FUSIONE

pag. 45 lab.

➤ CERA D'API

esteri di acidi grassi con alcoli alifatici a lunga catena, specialmente cetilico e stearilico. La Farmacopea Europea iscrive sia la **cera gialla** (contiene impurezze) che la **cera bianca** ottenuta con processo di imbiancamento della prima.

La percentuale di utilizzo in genere è 15-25%.

Al di sotto del 10% la massa è semiliquida mentre al di sopra dei 25% la massa è molto consistente di aspetto ceroso, difficile da spalmare.

➤ ESTERI CETILICI DI ALCOLI GRASSI- CUTINA

Simulano la composizione della cera, buoni risultati.

➤ SPERMACETI

Mix ottenuta dall'olio della cavità endocranica del capidoglio e da altre parti del corpo. È costituito da esteri cetilici di acidi grassi (laurico, miristico, palmitico, stearico).

➤ CETIL PALMITATO

Miscele sintetiche di esteri di alcoli alifatici con acidi grassi saturi.

➤ **ALCOOL CETOSTEARILICO (CETILICO+STEARILICO)**

Hanno azione gelificante migliore insieme.

➤ **GLICEROL DISTEARATO**

Gliceride parziale indicato in Farmacopea Europea, costituito da una mix di digliceridi dell'acido stearico con quantità variabili di mono- e tri-gliceridi. Sono usati in percentuali di 15-25%.

➤ **PARAFFINA SOLIDA**

Necessita di concentrazioni molto elevate.

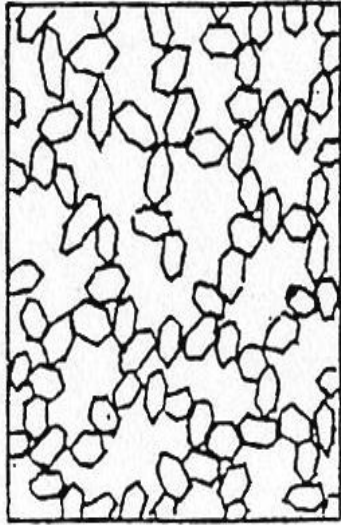
TENSIOATTIVI

Sono gli stessi di quelli delle basi emulsionanti acqua

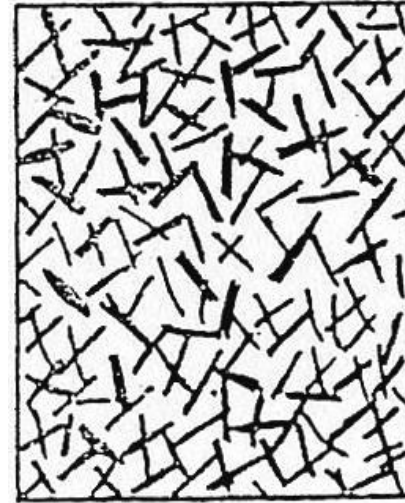
LANOLINA 10-30%

ALCOLI DELLA LANOLINA 1-2%

COLESTEROLO 0,5-2%



Cristalli esagonali



Cristalli lineari

ZINCO OSSIDO UNGUENTO

CARATTERI

Unguento bianco, omogeneo, di consistenza pastosa.

IDENTIFICAZIONE

Introdurre circa 1 g di preparazione in un crogiolo di porcellana e scaldare su fiamma fino a completa volatilizzazione o carbonizzazione degli eccipienti. Il residuo soddisfa alle seguenti reazioni di identificazione.

- A. Vira al giallo se scaldato fortemente; la colorazione gialla scompare per raffreddamento.
- B. Disciogliere 0,1 g di residuo in 1,5 ml di *acido cloridrico diluito R* e diluire a 5 ml con *acqua R*. La soluzione dà la reazione caratteristica dello zinco (2.3.1).

L'unguento di zinco ossido soddisfa anche ai requisiti definiti nella monografia Preparazioni semisolide per applicazione cutanea (0132).

DEFINIZIONE

L'unguento di zinco ossido contiene il 10 per cento *m/m* di Zinco ossido in adeguati eccipienti.

Contenuto di zinco ossido (ZnO): non meno del 95,0 per cento e non più del 105,0 per cento della quantità indicata in etichetta.

Crema

Preparazioni multifase costituite da una fase lipofila ed una acquosa. In pratica sono preparazioni la cui base è costituita da un sistema emulsionato.

creme idrofobe (A/O)

creme idrofile (O/A)

Nelle **creme A/O** possono essere veicolati farmaci di varia natura e diverso stato fisico.

- Caso semplice il farmaco è solubile in una delle due fasi
- Si procede come di consueto prendendo opportuni accorgimenti per degradazioni o volatilizzazione

Esempio:

LIDOCAINA CLORIDRATO

Solubile in acqua

Andrà messa nella fase
acquosa

LIDOCAINA BASE

Solubile in fase oleosa

Andrà messa nella fase
oleosa

Le creme A/O possono essere preparate anche non estemporaneamente ma utilizzando delle basi preformate come succede per gli unguenti, in questo caso si utilizzano **BASI ASSORBENTI ACQUA** in virtù della loro capacità di assorbire acqua anche in quantità pari al loro peso .

In questo modo si dispone di una fase oleosa già gelificata nella quale possono essere facilmente introdotti eventuali altri componenti lipofili per semplice miscelazione o dissoluzione.

Un esempio di base molto famosa che può essere utilizzata per preparare creme A/O è la **EUCERINA ANIDRA**, costituita da:

VASELINA BIANCA 95%
ALCOLI DELLA LANOLINA 5%

L'eucerina (eucerina idrata) incorpora fino al 50% di acqua e quindi forma una vera e propria crema.

MACROGOL CETOSTEARILE ETERE CREMA E UNGUENTO BASE (FUXII)

Cetomacrogol crema base

Cetomacrogol crema base grassa

Cetomacrogol unguento base

DEFINIZIONE

L'unguento base ha la seguente composizione:

Macrogol cetostearile etere 6 g

Alcool cetostearilico 24 g

Vaselina bianca 50 g

Paraffina liquida 20 g

Puo' contenere antiossidanti e conservanti.

Preparazione: per preparare l'unguento base fondere insieme i componenti, agitando fino a raffreddamento.

Per preparare la **crema base grassa** mescolare l'unguento base con Acqua depurata in rapporto **ponderale 3:1**.- A/O

Per preparare la **crema base** mescolare l'unguento base con Acqua depurata in rapporto ponderale **3:7**.-O/A

ALCOOLI DI LANOLINA CREMA E UNGUENTO BASE (FUXII)

Lanolina alcoli crema, uguento base

DEFINIZIONE

L'unguento base ha la seguente composizione:

Alcoli di lanolina 6 g

Alcool cetostearilico 0,5 g

Vaselina bianca 93,5 g

Puo' contenere antiossidanti.

Preparazione: fondere insieme i componenti a mite calore, agitando sino a raffreddamento.

Per preparare la crema base fondere insieme i componenti a mite calore, aggiungere gradualmente Acqua depurata (**in rapporto 1:1**) bollita di recente e alla stessa temperatura, agitando costantemente. Mescolare vigorosamente fino ad ottenere una crema, continuando ad agitare fino a raffreddamento e reintegrando l'acqua eventualmente evaporata.

La crema base si puo' preparare anche da **50 g di unguento base**, incorporandovi a porzioni e sotto continua e vigorosa agitazione **50 g di Acqua depurata. A/O**

Parte della Vaselina bianca puo' essere sostituita con Paraffina solida o Paraffina liquida per variare la consistenza della massa.

CONSERVAZIONE

In recipiente ben chiuso, protetto dalla luce, al riparo da fonti di calore.

VASELINA E LANOLINA UNGUENTO BASE (FUXII)

Lanovaselina unguento base

DEFINIZIONE

L'unguento ha la seguente composizione:

Vaselina bianca 90 g

Lanolina 5 g

Alcool cetostearilico 5 g

Puo' contenere antiossidanti.

Preparazione: fondere insieme i componenti a mite calore, agitando sino a raffreddamento. Parte della vaselina bianca puo' essere sostituita con paraffina solida o paraffina liquida per variare la consistenza della massa.

BASE PER EMULSIONE CUTANEA (FUXII)

DEFINIZIONE

La base per emulsione cutanea ha la seguente composizione:

Paraffina liquida 23,75 g

Trigliceridi saturi a catena media 8,75 g

Alcool cetostearilico 6,75 g

Dimeticone (1) 4,5 g

Alcooli di lanolina 1,56 g

Macrogol cetostearile etere 6,25 g

Carbomeri 0,75 g

Sodio edetato 0,25 g

Glicole propilenico 7,5 g

Sodio laurilsolfato 0,625 g

Sodio idrossido soluzione (100 g/l) 1,675 g

Acqua depurata q.b. a 100 g

Preparazione: umettare i Carbomeri con circa 7,5 g di Acqua depurata bollita di recente e poi aggiungere il resto dell'Acqua depurata, ugualmente bollita di recente, agitando vigorosamente fino a dispersione priva di grumi. Aggiungere, quindi, sotto agitazione, il Sodio edetato, il Glicole propilenico e il Sodio laurilsolfato, riscaldando a b.m. a circa 60 °C. Scaldare a parte, a circa 60 °C, la Paraffina liquida, i Trigliceridi saturi a catena media, l'Alcool cetostearilico, il Dimeticone, gli Alcooli di lanolina e il Macrogol cetostearile etere, fino a fusione e quindi unire, alla stessa temperatura e agitando vigorosamente per breve tempo, alla dispersione dei Carbomeri. Alla emulsione così ottenuta aggiungere, agitando lentamente, la soluzione di Sodio idrossido e, quindi, rimescolare sino a raffreddamento reintegrando l'Acqua depurata eventualmente evaporata.

La base per emulsione cutanea deve **essere diluita 4 a 6 con una fase acquosa** prima dell'uso.

Fagron Italia

Prodotto: Nourivan Antiox™

Rif forn.: **Lotto Nr.:** 1503258

Data Retest: 5/31/2018

Certificato di analisi e scheda tecnica

Caratteristiche	Risultati	Specifiche	Note
Aspetto	Conforme	Crema omogenea, lucida	
Colore	Conforme	Bianco	
Odore	Conforme	Caratteristico, debole	
Agglomerati	Conforme	Assenti	
Densita'	0,98 g/ml	0,97-1,00 g/ml	
pH	3,6	3,5 - 5,5	
Identificazione Acido Benzoico	Conforme	Conforme	
Resa	188,4 Pa	100-350 Pa	
Identificazione Acido Sorbico	Conforme	Conforme	
Titolo Acido Benzoico	0,092%	0,06-0,12 %	
Titolo Acido Sorbico	0,093%	0,06-0,12 %	
Conta totale batterica	<5 ufc/g	Max. 1000 ufc/g	
Conta totale lieviti e muffe	<5 ufc/g	Max. 100 ufc/g	

Composizione qualitativa: Acqua purificata, Acido ascorbico, Acido benzoico, Vitamina E, Sodio bisolfito, Polimero Poliacrilato/ Polisorbato, Alcool cetilico, Alcool stearilico, Peg-75, Glicerilstearato autoemulsionante, Isoparaffine ed Alcani, Polimeri uretani e isobutene.

Descrizione: Crema O/A arricchita di antiossidanti.

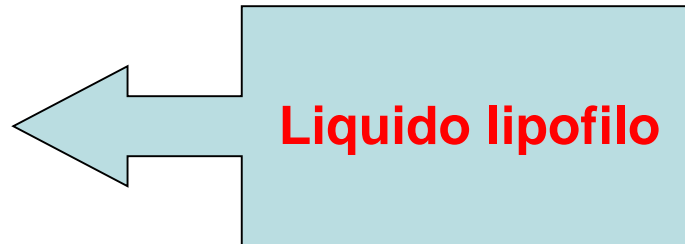
Questo veicolo e' stato prodotto in accordo alle linee guida GMP correnti.

Data: 10/12/2015

LANOLINA UNGUENTO BASE (FUI XII, pag. 1033):

VASELINA 93,5%
ALCOLI DI LANOLINA 6%
ALCOOL CETOSTEARILICO 0,5%

Esempio:
Metile salicilato 5 g
In crema A/O q.b. A 100 g.



Proviamo ad utilizzare la lanolina unguento base come fase lipofila della crema.

Metile salicilato 5 g
In crema A/O q.b. a 100 g.

Base= 100-5= 95 g

Fase lipofila
70%

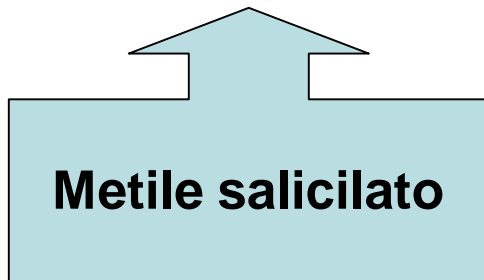
$95 \times 0,7 = 66,5 \text{ g}$

Vaselina (93,5%) 62,8g
Alcoli della lanolina (6%) 3,99g
Alcool cetostearilico (0,5%) 0,33g

Fase idrofila
30%

$95 \times 0,3 = 28,5 \text{ g}$

Acqua



La fase oleosa va preparata a caldo e subito prima dell'emulsione va aggiunto il metile salicilato parzialmente volatile

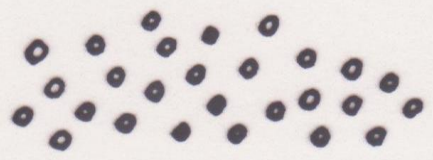
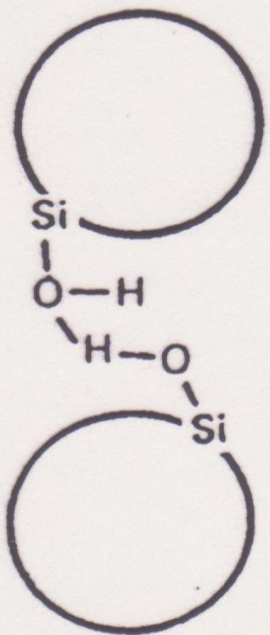
GEL

Liquidi gelificati per mezzo di opportuni gelificanti.

• **Gel idrofobi o oleogel o lipogel:** liquidi oleosi gelificati con sostanze polimeriche, gel di silice, cera d'api, olio di ricino idrogenato.

Gel idrofili o idrogel: acqua che viene gelificata con idrocolloidi, (carbopol, idrossietilcellulosa, metilidrossietilcellulosa, metilcellulosa e carbossimetilcellulosa).

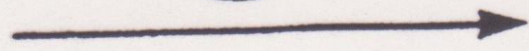
ESEMPIO LIPOGEL CON SILICE



Particelle primarie



Catene di particelle

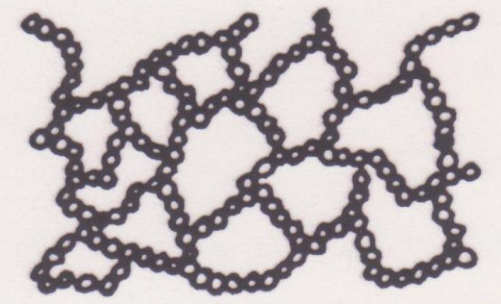


per sedimentazione

per azione disperdente



Catene di particelle



Struttura a rete di pollaio

GEL BASE
PER PREPARAZIONE SEMISOLIDA
PER APPLICAZIONE CUTANEA

Il gel base per preparazione semisolida per applicazione cutanea soddisfa anche ai requisiti definiti nella monografia Preparazioni semisolide per applicazione cutanea (0132).

DEFINIZIONE

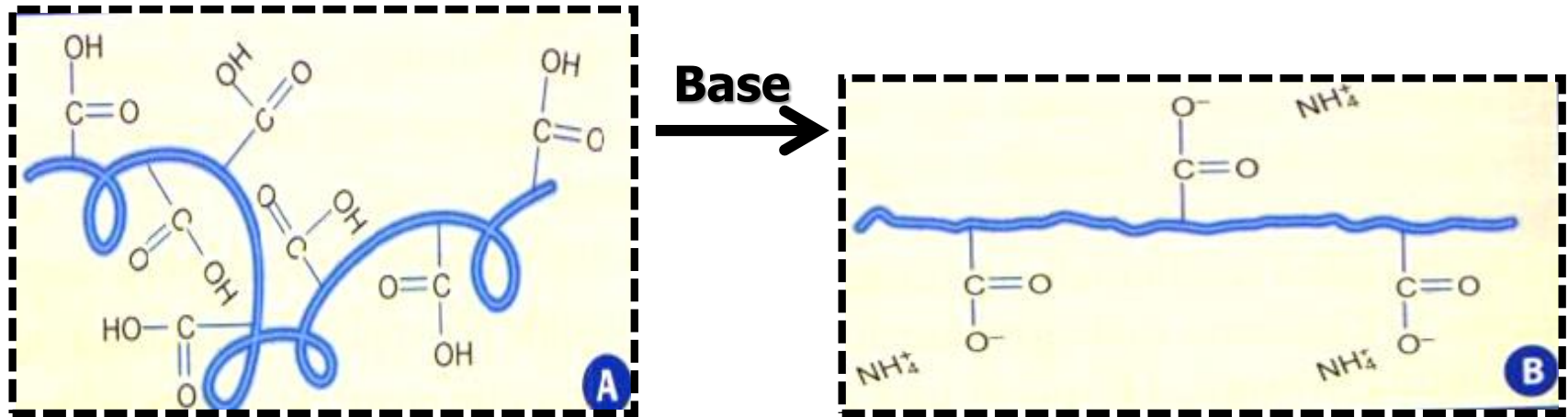
Il gel base per preparazione semisolida per applicazione cutanea ha la seguente composizione:

<u>Carmellosa sodica</u>	5 g
<u>Glicerolo 85 per cento</u>	10 g
Acqua depurata q.b. a	100 g

La Carmellosa sodica può essere sostituita da 2,5 g di Idrossietilcellulosa.

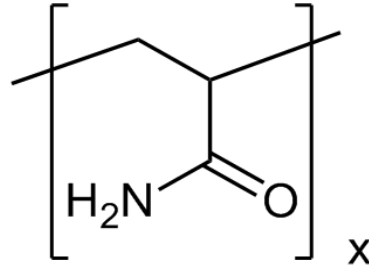
Preparazione: stemperare la Carmellosa sodica o l'Idrossietilcellulosa con il Glicerolo 85 per cento, quindi, aggiungere l'Acqua depurata, bollita di recente e raffreddata a temperatura ambiente, agitando cautamente per non inglobare aria, sino a dispersione completa priva di grumi. Lasciare a riposo almeno 1 h per la formazione del gel.

CARBOMERI ; 1-2%

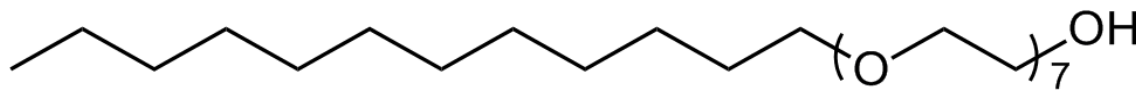


- contenuto **di gruppi carbossilici** compreso tra **56 e 68%**.
- **forma raggomitolata**,
- Successivamente si introduce una **soluzione di base** lentamente e si mescola senza inglobare aria fino al raggiungimento del massimo di viscosità a **pH 7. sodio idrossido e la trietanolamina.**
- L'introduzione di **alcool** in quantità superiori al 30% c'è **un calo** drastico della **viscosità** e ppt del polimero.
- L'introduzione della **glicerina** comporta in genere un **aumento** della **viscosità.**

IDROGEL con SEPIGEL

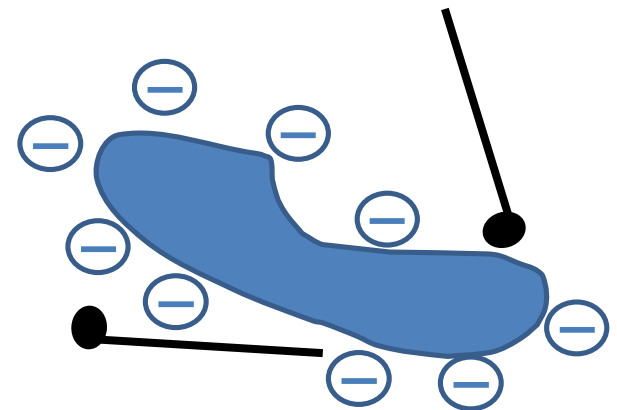
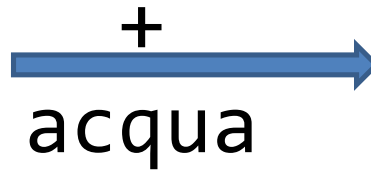
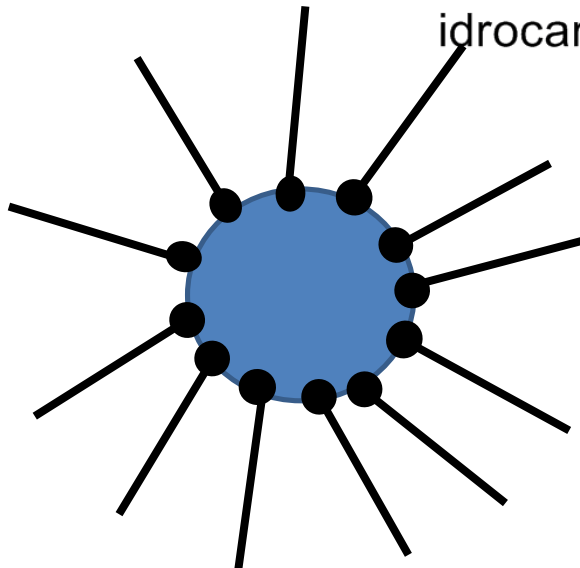


poliacrilammide



tensioattivo/
emulsionante

idrocarburi ramificati saturi a 12-13C



PASTE

Def. FUI:

preparazioni semisolide per applicazioni cutanee che contengono, finemente dispersi nella base, solidi in grandi proporzioni.

- La percentuale di polveri è compresa tra **30 e 60% in peso**. In queste condizioni la fase disperdente , liquida o semisolida, finisce per assumere la funzione di legante tra le particelle solide.
- Alle paste vengono attribuite fondamentalmente delle funzioni protettive formando sulla pelle una pellicola protettiva.

- Polveri comunemente utilizzate sono **zinco ossido, talco, caolino, amido e carbonato di calcio.**

- Possono essere presenti inoltre farmaci che possono essere solubili o insolubili nella base (catrame, zolfo, resorcina,..)

- A seconda del legante abbiamo:**

Paste con legante liquido (oleoso o acquoso)

Paste con legante semisolido (oleoso o acquoso).

Paste con legante liquido

- SONO DELLE VERE E PROPRIE **SOSPENSIONI** NELLE QUALI LA FASE SOLIDA IN FINE PARTICELLE È DISPERSA IN UNA FASE LIQUIDA
- L'alta quantità di polveri costituisce una struttura reticolata nelle cui maglie viene trattenuta la fase disperdente che mantiene i farmaci in omogenea dispersione.
- Stessa modalità operativa delle sospensioni.
- Questo tipo di paste hanno una **consistenza semifluida**, rimanendo ferme le polveri tendono a sedimentare e quindi il caso di indicare di mescolare il preparato prima dell'utilizzo

LEGANTE OLEOSO

Esempio Pasta di Hoffmann

ZINCO OSSIDO 50% (m/m)

OLIO DI OLIVA 50% (m/m)

Alternativa con il 3% di acido borico

L'acido borico nelle preparazioni cutanee non può superare il 3%. Da evitare in caso di applicazione nei neonati al di sotto dei due anni di età.

LEGANTE ACQUOSO

Esempio Pasta all'acqua

ZINCO OSSIDO

TALCO

GLICERINA

ACQUA DEPURATA ana 25% (m/m)

Levigare le polveri in mortaio con glicerina e aggiungere l'acqua

Paste con legante semisolido

- ❑ Si tratta sempre di sospensioni ad elevato volume di fase solida dispersa in una base di consistenza semisolido gelificata di notevole consistenza
- ❑ Si preparano inserendo le polveri gradualmente sulle basi, in genere per quantità limitate si lavora su piastra.

Esempio: pasta di Lassar

Zinco ossido 25 g
Acido salicilico 2g
Amido 25g
Vaselina bianca q.b. a 100g

LEVIGARE l'acido salicilico magari con l'aiuto di un po' di paraffina liquida.
Incorporare questa sospensione nella vaselina

Incorporare le altre polveri preventivamente mix nell'"unguento di vaselina"

FORMULAZIONE DI POMATE

SCELTA DEL TIPO DI ECCIPIENTE

IN FUNZIONE :

- Della patologia
- Del tipo di pelle
- Del tipo di azione:

Epidermica — (vaselina, cera, siliconi)

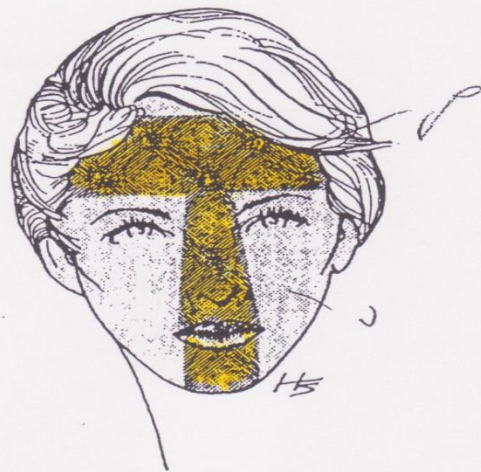
Endodermica + - (grassi, lanolina)

Diadermica + (idrosolubili, O/A)

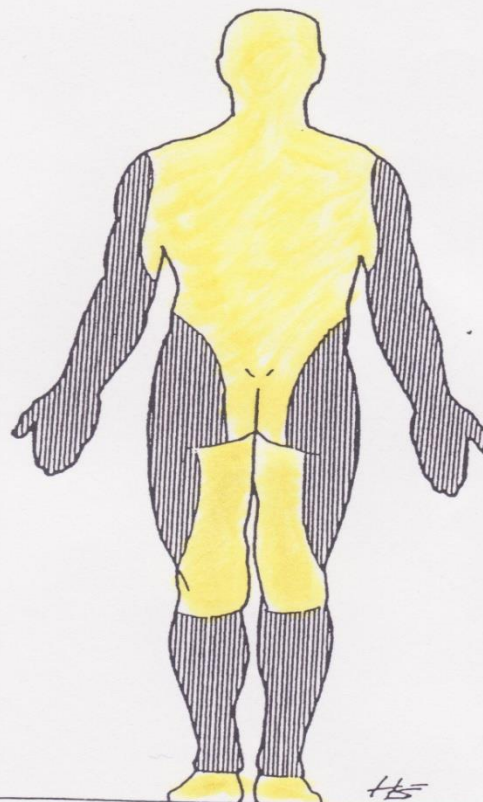
IN BASE ALL'ECCIPIENTE SELEZIONATO:

Tecnica di preparazione

- per incorporazione meccanica
- per fusione

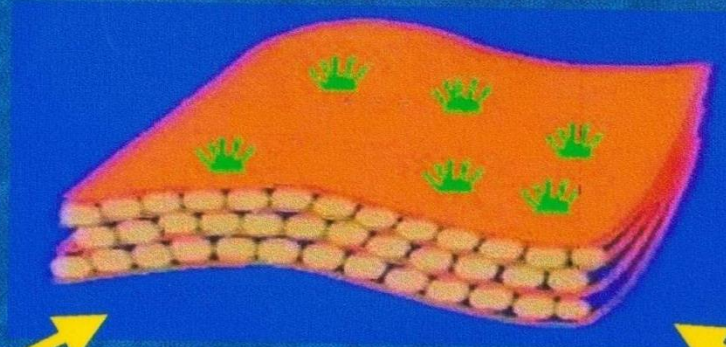


NUOVE STRATEGIE FORMULATIVE



Che cos'è la CPn

Energia libera superficiale

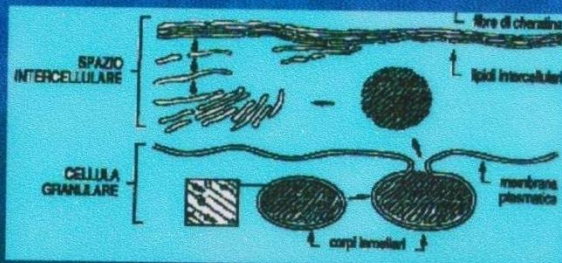


Componente polare
CPn

Componente dispersa

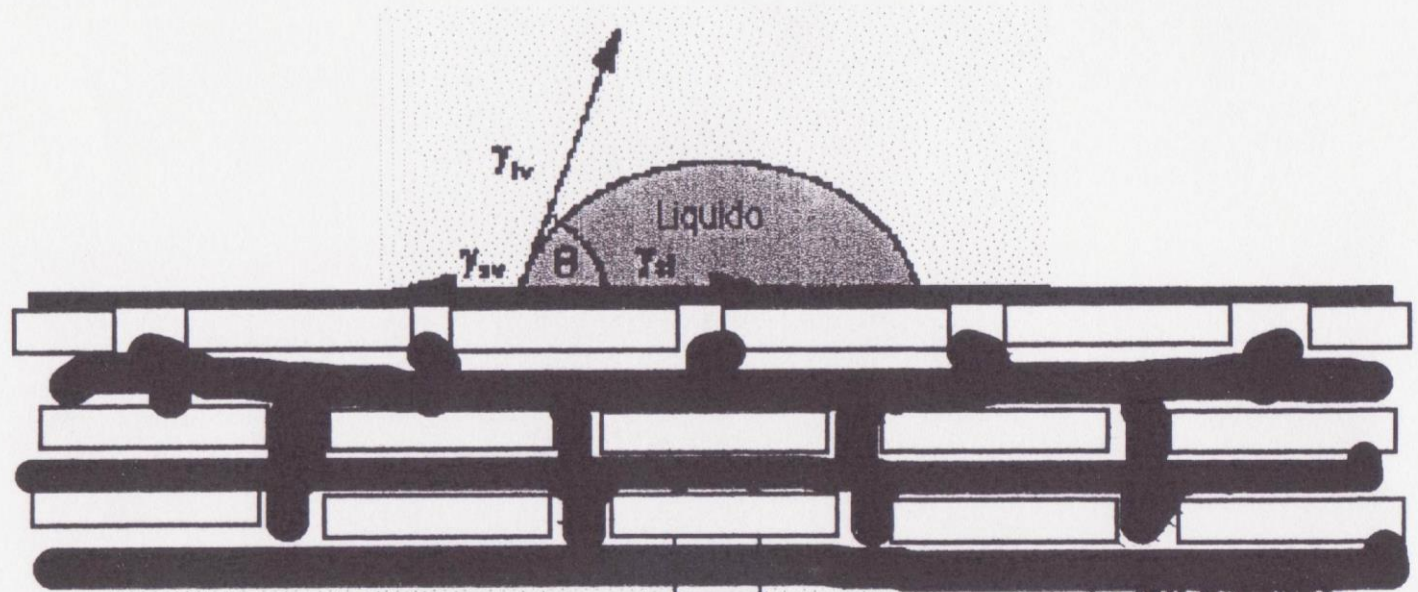
stato funzionale
idratazione

composizione
struttura

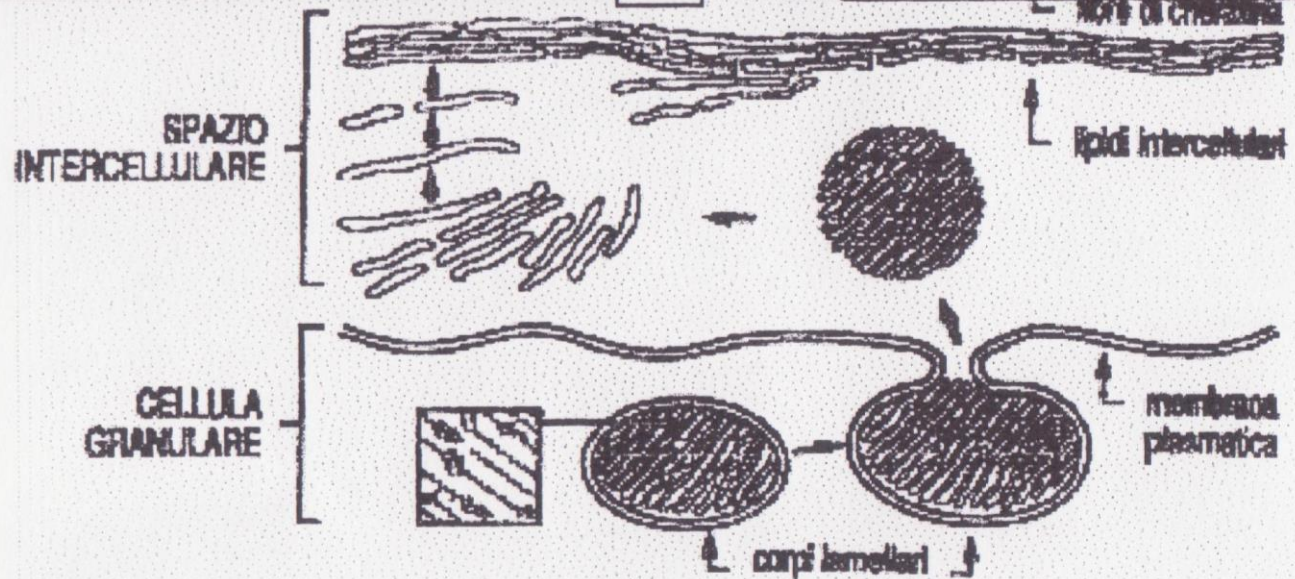


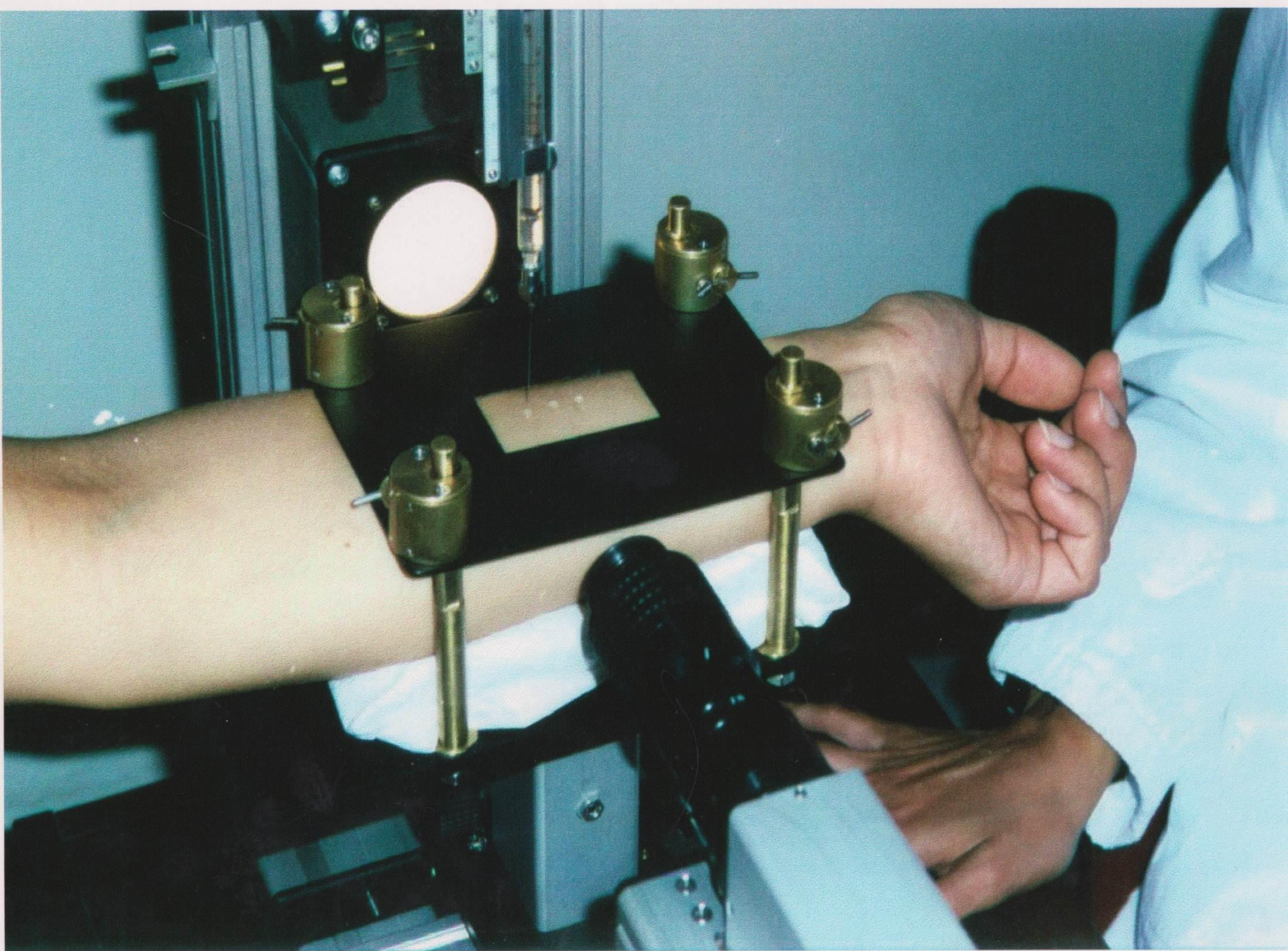
Il riflesso energetico superficiale

strato
corneo



strato
granuloso

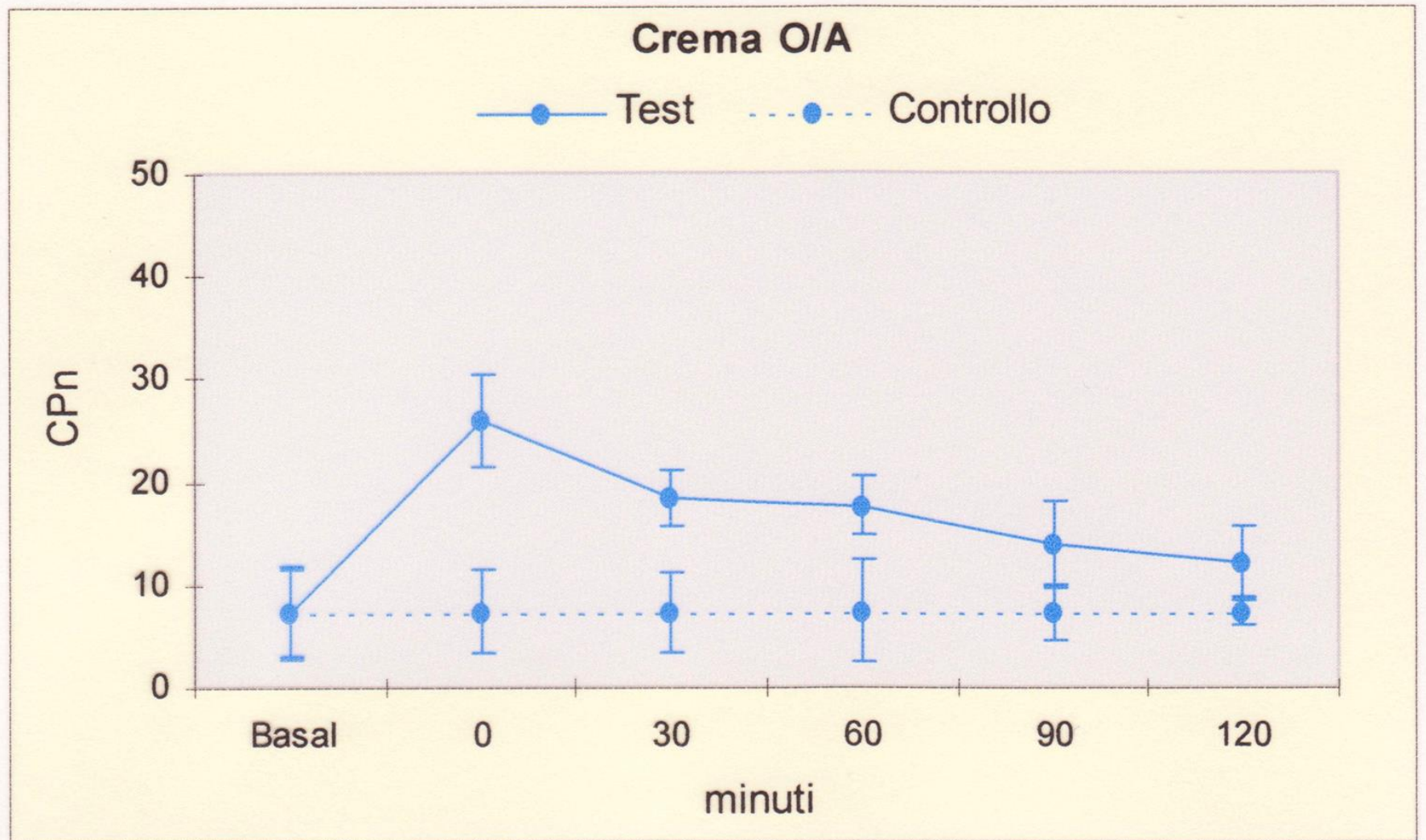




Liquidi di prova

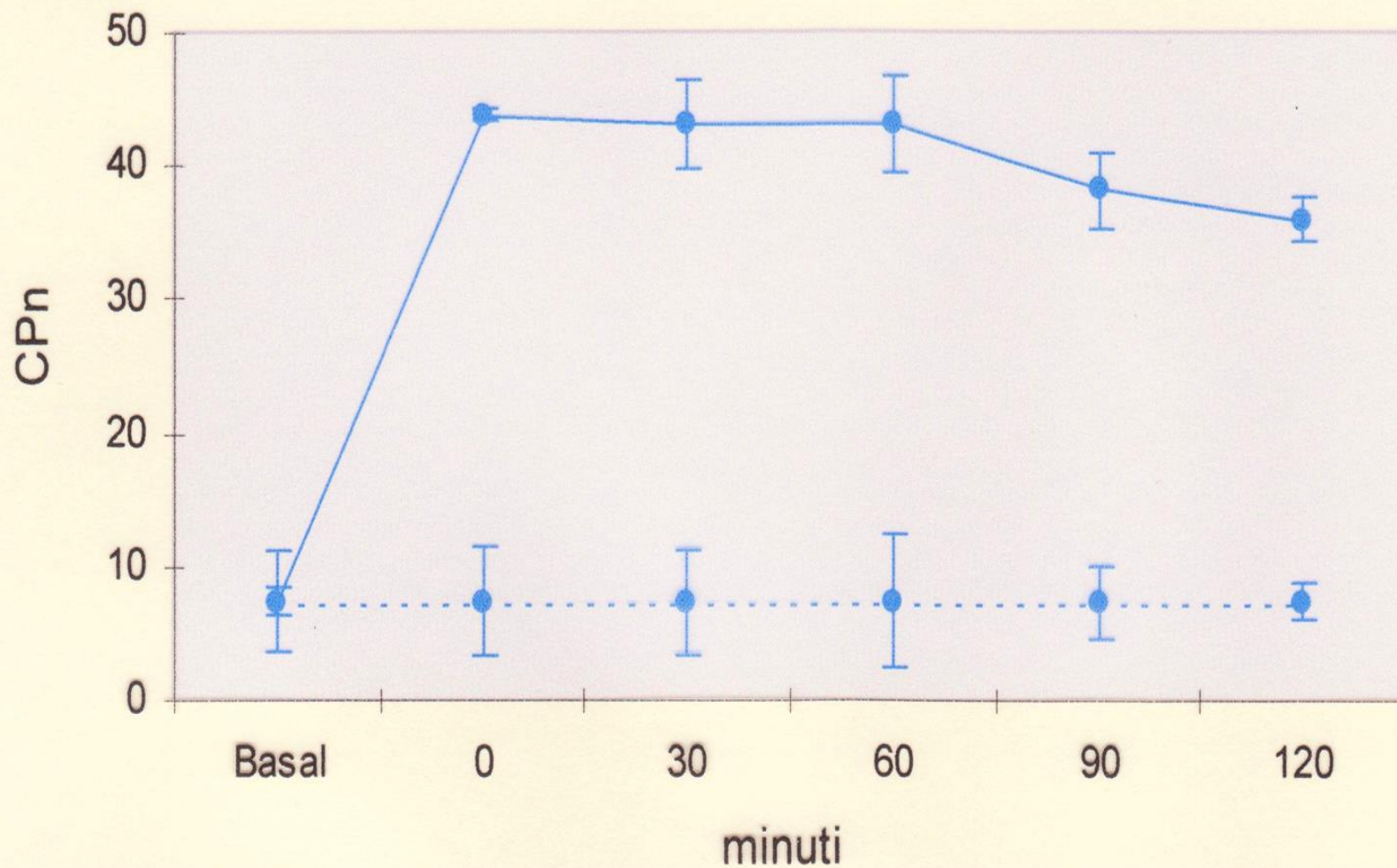
	ELS (γ) (mN/m)	CD (γ^d) (mN/m)	CP (γ^p) (mN/m)
Acqua mQ	72,8	21,8	51,0
Diiodometano	50,8	48,5	2,3
<i>TVS skin fluid</i>	42,7	18,6	24,0

ESEMPIO DETERMINAZIONE EFFETTO IDRATANTE CREMA O/A

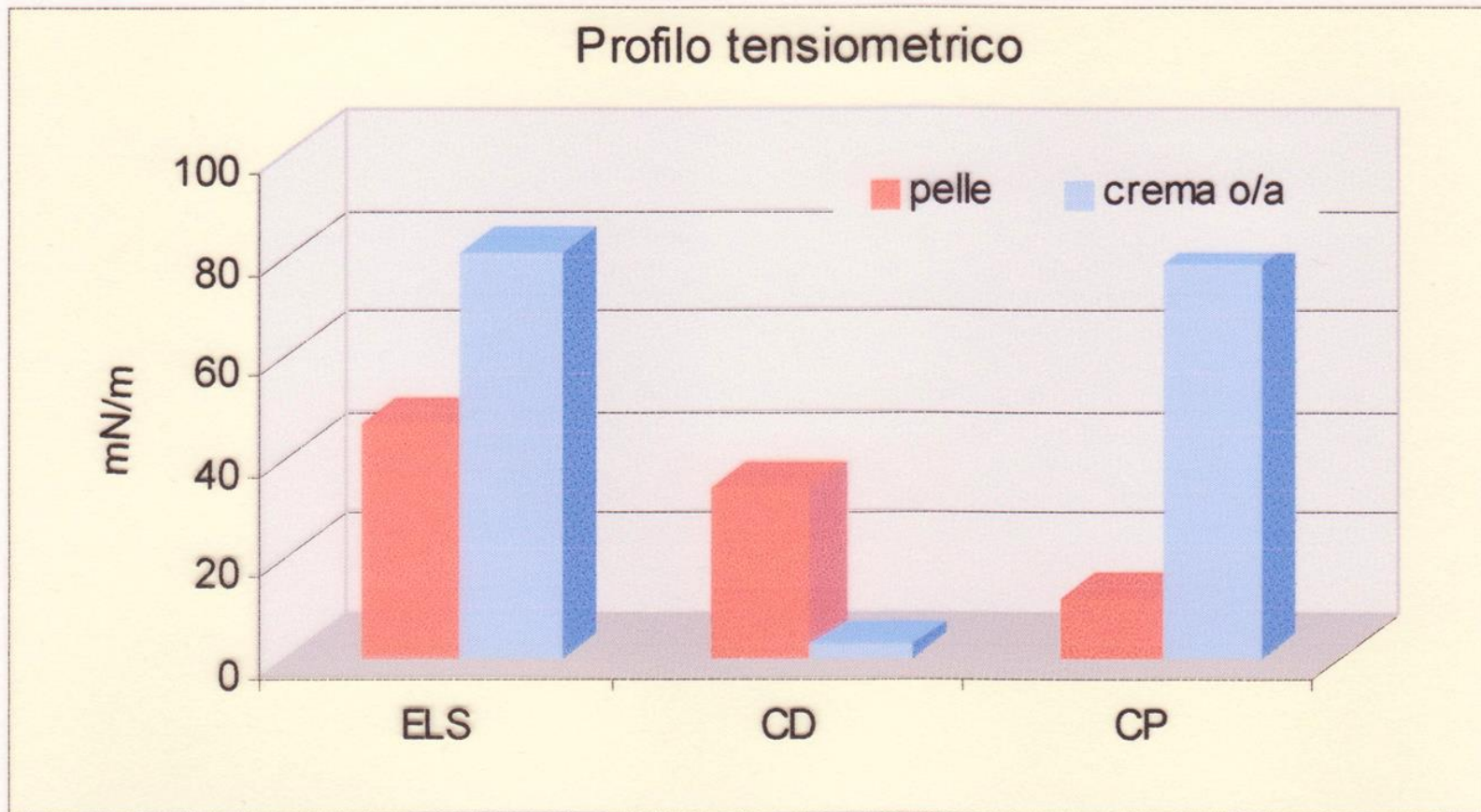


Crema O/A

—●— Test - - -●- - - Controllo

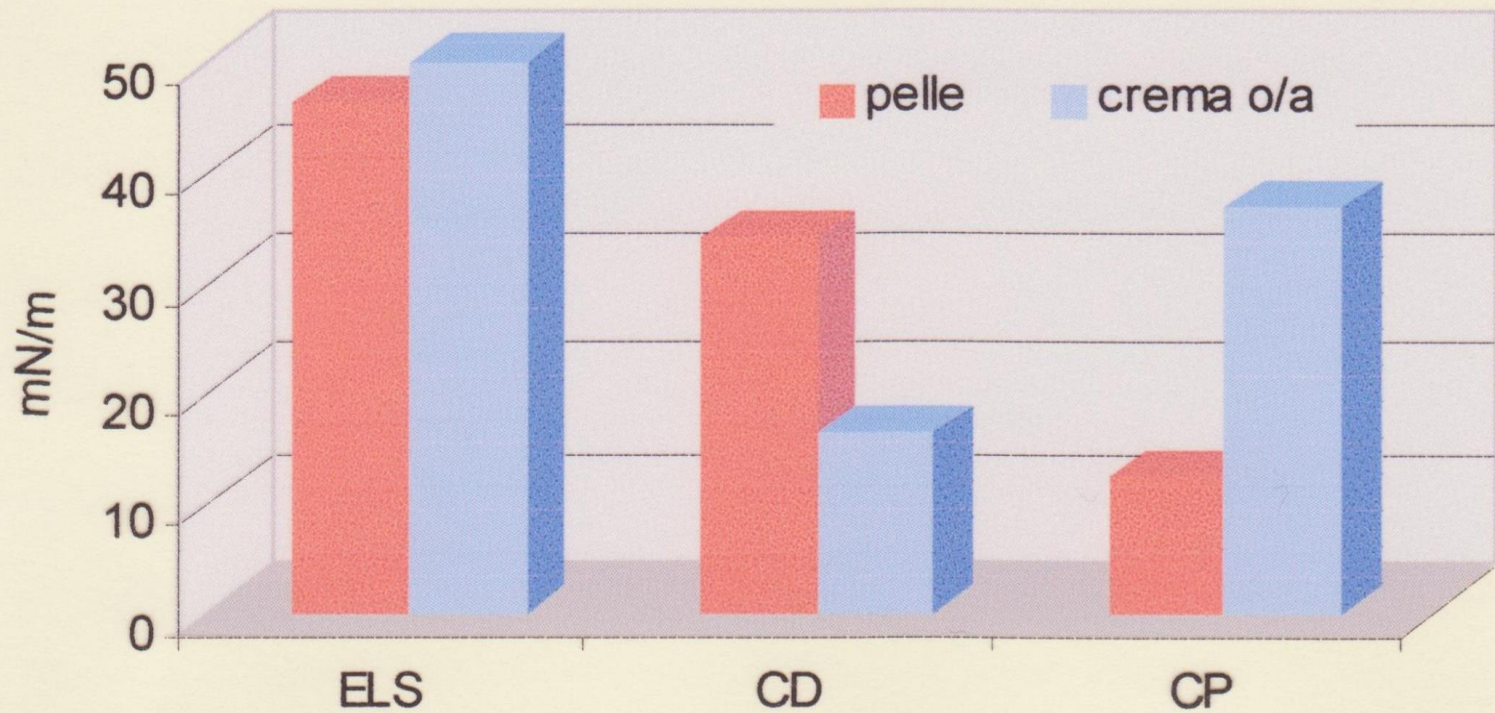


	ELS	CD	CP
crema o/a	80,5	2,6	77,9
pelle	46,4	34,1	12,3



	ELS	CD	CP
crema o/a	53,2	16,3	36,9
pelle	46,4	34,1	12,3

Profilo tensiometrico



**LA FORMULAZIONE PIU' BELLA NON
PUO' DARE CHE QUELLO CHE HA.**



4. Preparazioni semisolide per applicazione cutanea (fino a 2 componenti e 2 operazioni tecnologiche, fino a 50 g)	13,30
---	--------------

• per ogni g 50 o frazione in più oltre i g 50	0,75
--	-------------

• per ciascun componente in più sul prezzo finale	0,75
---	-------------

• per ogni operazione tecnologica in più	2,30
--	-------------

Forme farmaceutiche attinenti: preparazioni semisolide per uso cutaneo, auricolare, nasale, rettale, vaginale, oromucosale; per uso umano o veterinario.

Operazioni tecnologiche base: pesata o misura volumetrica e miscelazione (levigazione, dispersione, incorporazione).

Operazioni tecnologiche in più (indicative): macinazione dei componenti solidi, setacciatura, macinazione per intermedio (sciogliere il p.a. in un solvente che poi si lascia evaporare), riscaldamento, fusione. Nello specifico il seguente elenco con le rispettive operazioni tecnologiche: unguenti (2 OT pesare e miscelare), creme (2 OT + 1 OT pesare, fondere la fase lipofila e riscaldare la fase idrofila, emulsionare), paste (2 OT pesare, fondere o incorporare), gel acquosi o oleosi (2 OT pesare e disperdere); cataplasmi e impiastri medicati (2 OT + 1 OT pesare, solubilizzare, incorporare); bastoncini (2 OT + 1 OT pesare, fondere o levigare o incorporare, colare). L'applicazione su larghe ferite aperte o su cute gravemente lesa prevede la sterilità; in questo caso si applica esclusivamente per l'operazione tecnologica sterilizzazione il costo di 10,70 €, in analogia con "Soluzioni e sospensioni sterili".

UNGUENTO

Punto 4 all. B:
preparazioni semisolide
per applicazione cutanea

Prescrizione del medico: Mentolo g 1, zolfo precipitato g 3, zinco ossido g 5, in base lanovaselina qb a g 80

Composizione	Quantità g	Tariffa €/g	Importo €	Operazioni tecnologiche: incorporazioni e miscelazione frazioni	pesate
Mentolo H315, 318, 335	1	0,128	0,128		
zolfo precipitato	3	0,034	0,102	n. operazioni tecnologiche	3
zinco ossido	5	0,029	0,145	n. componenti	4
paraffina liquida	10	0,02	0,2		
lanolina	30	0,041	1,23	fino a due comp. e 2 op. tec	13,3
vaselina	31	0,023	0,713	componenti in più	1,5
				op. tec. In più	2,3
				50 g in più	0,75
				totale preparazione	17,85
				incremento 40 %	7,14
totale materie prime			2,518	Materie prime	2,52
	qtà	ragione		Supplemento	2,5
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Preparazione	24,99
				Recipiente	0,1
totale supplemento			2,5	iva 10%	3,0108
				TOTALE	33,1188
				arr. Euro	33,12

UNGUENTO

Prescrizione del medico: mentolo g 1, metile salicilato g 12, istamina cloridrato centigrammi 5, vaselina e lanolina qb a g 80

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	
	g	€/g	€	incorporazioni e miscelazione frazioni	
Mentolo H315, 318, 335	1	0,128	0,128		
metile salicilato H 302, 315, 319, 335	12	0,091	1,092	n. operazioni tecnologiche	3
istamina cloridrato	0,05	0,328	0,0164	n. componenti	5
acqua	5	0,002	0,01		
vaselina	50,97	0,023	1,17231	fino a due comp. e 2 op. tec	13,3
lanolina ana	45,98	0,041	1,88518	componenti in più	2,25
				op. tec. In più	2,3
				50 g in più	0,75
				totale preparazione	18,6
				incremento 40 %	7,44
totale materie prime			4,30389	Materie prime	4,30
	qtà	ragione		Supplemento	2,5
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Preparazione	26,04
				Recipiente	0,1
totale supplemento			2,5	iva 10%	3,294389
				TOTALE	36,23828
				arr. Euro	36,24

PASTA

Prescrizione del medico: zinco ossido g 20, zolfo precipitato, caolino ana g 10 in base per applicazione cutanea qb a g 80

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	pesate
	g	€/g	€	miscelazione/levigazione	
zinco ossido	20	0,029	0,58		
zolfo precipitato H 238, 315	10	0,034	0,34	n. operazioni tecnologiche	2
caolino ana	10	0,014	0,14	n. componenti	4
vaselina	80	0,023	1,84		
				fino a due comp. e 2 op. tec	13,3
				componenti in più	1,5
				50 g in più	0,75
				totale preparazione	15,55
				incremento 40 %	6,22
totale materie prime			2,9	Materie prime	2,9
	qtà	ragione		Supplemento	2,5
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Preparazione	21,77
				Recipiente	0,1
totale supplemento			2,5	iva 10%	2,727
				TOTALE	29,997
				arr. Euro	30,00

CREMA

Prescrizione del medico: Istamina cloridrato centigrammi dieci, canfora g 2, in crema idrofila preservata (olio di mandorle, alcol cetostearilico, macrogol cetosteariletere, glicerina, acqua) qb a g 100

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	pesate
	g	€/g	€	riscaldamento, emulsione	
istamina cloridrato H 301,315,317,319,334,335	0,1	0,328	0,0328		
canfora H315, 318, 335	2	0,074	0,148	n. operazioni tecnologiche	3
olio di mandorle	12	0,026	0,312	n. componenti	8
alcol cetostearilico	15	0,005	0,075		
macrogol cetosteariletere	5	0,038	0,19	fino a due comp. e 2 op. tec	13,3
glicerina	6	0,02	0,12	componenti in più	4,5
butilidrossianisolo	0,005	0,05	0,00025	50 g in più	0,75
metile p-idrossibenzoato	0,1	0,205	0,0205	op. tecnologiche in più	2,3
acqua	59,195	0,002	0,11839	totale preparazione	20,85
totale materie prime			1,01694	incremento 40 %	8,34
	qtà	ragione		Materie prime	1,02
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Supplemento	2,5
totale supplemento			2,5	Preparazione	29,19
				Recipiente	0,1
				iva 10%	3,280694
				TOTALE	36,087634
				arr. Euro	36,09

CREMA

Prescrizione del medico: lidocaina cloridrato, prometazina cloridrato ana g 2, in crema base locobase qb a g 100

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	
	g	€/g	€	solubilizz/miscelazione nelle due fasi	
lidocaina cloridrato Tab3, H 301	2	0,298	0,596		
prometazina cloridrato H 302, 317, 318	2	0,186	0,372	n. operazioni tecnologiche	2
acido ascorbico	0,5	0,059	0,0295	n. componenti	3
acqua	10	0,002	0,02		
crema base locobase	85,5	0,11	9,405	fino a due comp. e 2 op. tec	13,3
				componenti in più	0,75
				50 g in più	0,75
				totale preparazione	14,8
				incremento 40 %	5,92
totale materie prime			10,4225	Materie prime	10,42
supplemento art.8	qtà	ragione		Supplemento	2,5
	1	cod.H	2,5	Preparazione	20,72
totale supplemento			2,5	Recipiente	0,1
				iva 10%	3,37425
				TOTALE	37,11675
				arr. Euro	37,12

SUPPOSTE

DEFINIZIONE DELLA FUI

Le preparazioni rettali sono preparazioni destinate all'uso rettale allo scopo di ottenere un **effetto sistemico o locale**, oppure possono essere destinate a fini diagnostici.

SUPPOSTE

Preparazioni solide a dose unica.

Esse contengono uno o più principi attivi diversi **disciolti o dispersi** in una adatta base che può essere solubile, dispersibile in acqua o fondere alla temperatura corporea.

Anatomia dell'intestino retto

La lunghezza dell'ampolla rettale è di circa **10-15 cm** e la mucosa è simile a quella dell'intestino crasso: priva di villi e microvilli, per cui la superficie di assorbimento è piuttosto limitata.

Il retto è irrorato da tre vene:

- Vena **emorroidaria superiore** raccoglie il sangue della parte più alta e confluisce nella vena mesenterica inferiore e quindi nella vena porta
- Vena **emorroidaria media e inferiore** confluiscono mediante altre vene alla vena cava inferiore.

La temperatura corporea è circa **37°C**

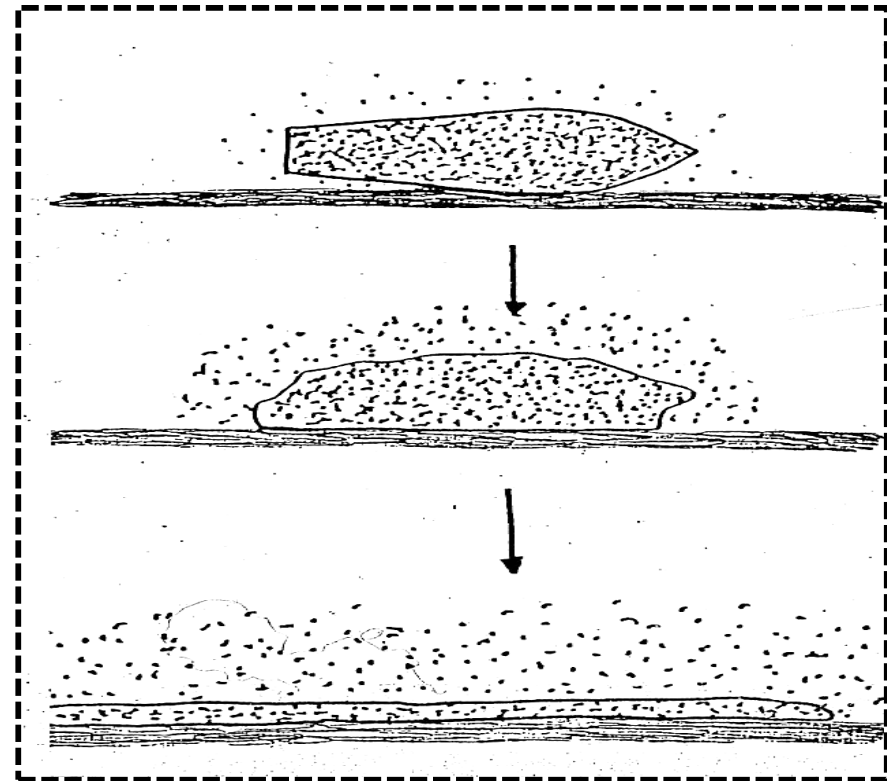
La secrezione mucosa della cavità rettale è **circa 3-5 ml**

VANTAGGI

- Nel caso di nausea o vomito
- Paziente incosciente
- Presenza di patologie del tratto gastro-intestinale
- Degradazione del p.a. ad opera dei fluidi gastro-intestinali
- Interferenze con il cibo
- Caratteristiche organolettiche sfavorevoli specie con pazienti pediatrici
- Rilevante effetto di first-pass epatico ??????

Masse per supposte

Le basi che vanno a costituire la supposta devono presentarsi solide a temperatura ambiente ma essere **in grado di fondere alla temperatura rettale o sciogliersi nelle secrezioni mucose.**



Classificazione delle masse per supposte

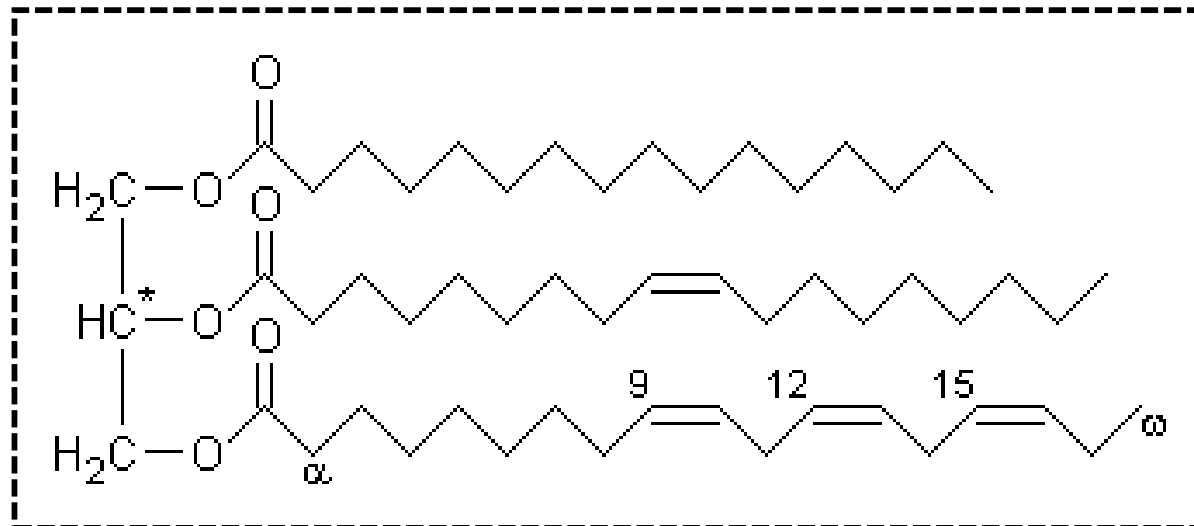
• **MASSE LIPOFILE** sono masse che hanno temperatura di fusione non inferiore a 30°C e non superiore a 35-36°C

• **MASSE IDROSOLUBILI** sono masse che hanno temperatura di fusione anche superiore alla temperatura rettale.

Masse lipofile

Mix di gliceridi di varia struttura e composizione

Denominazione generica di **gliceridi semisintetici**.























Le basi per supposte in commercio:

- **Witepsol H, W, S, E (Werk/Witten)**
- **Suppocire A, B, C, D, N, P (Gattefossè)**

Vengono caratterizzate da:

- **Temperatura di fusione**
- **Dal numero di saponificazione**
 - **Numero di ossidrile**

WITEPSOL

Caratteristiche del WITEPSOL		StSmp (°C) Punto di fusione ascendente	EP Punto di solidifica- zione	JFZ Colore espresso In Iodio	SZ Numero di acidità	VZ Numero di saponifica- zione	JZ Numero di Iodio	OHZ Numero d'Iodossile	Unv (%) Sostanza Insaponi- ficabile
H 5		34,0-36,0	33,0-35,0	3 max.	0,2 max.	235-245	2 max.	5 max.	0,3 max.
H 12		32,0-33,5	29,0-33,0	3 max.	0,2 max.	240-255	3 max.	15 max.	0,3 max.
H 15		33,5-35,5	32,5-34,5	3 max.	0,2 max.	230-240	3 max.	15 max.	0,3 max.
H 175		34,5-36,5	32,0-34,0	3 max.	0,7 max.	225-245	3 max.	15 max.	1,0 max.
H 185		38,0-39,0	34,0-37,0	3 max.	0,2 max.	220-235	3 max.	15 max.	0,3 max.
H 19		33,5-35,5	32,0-35,0	3 max.	0,2 max.	230-240	7 max.	20-30	0,3 max.
H 32		31,0-33,0	30,0-32,5	3 max.	0,2 max.	240-250	3 max.	3 max.	0,3 max.
H 35		33,5-35,5	32,0-35,0	3 max.	0,2 max.	240-250	3 max.	3 max.	0,3 max.
H 37		36,0-38,0	35,0-37,0	3 max.	0,2 max.	225-245	3 max.	3 max.	0,3 max.
H 39		38,0-40,0	37,0-39,5	3 max.	0,2 max.	220-240	3 max.	3 max.	0,3 max.
H 42		41,0-43,0	40,0-42,5	3 max.	0,2 max.	220-240	3 max.	3 max.	0,3 max.
W 25		33,5-35,5	29,0-33,0	3 max.	0,3 max.	225-240	3 max.	20-30	0,3 max.
W 31		35,0-37,0	30,0-33,0	5 max.	0,3 max.	225-240	3 max.	25-35	0,5 max.
W 35		33,5-35,5	27,0-32,0	3 max.	0,3 max.	225-235	3 max.	40-50	0,3 max.
W 45		33,5-35,5	29,0-34,0	3 max.	0,3 max.	225-235	3 max.	40-50	0,3 max.
S 55		33,5-35,5	28,0-33,0	3 max.	1,0 max.	215-230	3 max.	50-65	2,0 max.
S 58		32,0-33,5	27,0-29,0	3 max.	1,0 max.	215-225	7 max.	60-70	2,0 max.
E 75		37,0-39,0	32,0-36,0	3 max.	1,3 max.	220-230	3 max.	15 max.	3,0 max.
E 76		37,0-39,0	31,0-35,0	3 max.	0,3 max.	220-230	3 max.	30-40	0,5 max.
E 85		42,0-44,0	37,0-42,0	3 max.	0,3 max.	220-230	3 max.	15 max.	0,5 max.

Serie H

II WITEPSOL della **serie H** è costituito da grassi solidi che si distinguono **PER UN BASSO TENORE DI MONO- E DI-GLICERIDI** (basso numero di ossidrile).

Le masse H sono fragili in caso di raffreddamento brusco

Grazie al loro **breve tempo di solidificazione** sono adatte per l'impiego su macchine automatiche

WITEPSOL H15

Massa per supposte di impiego universale in laboratorio e nell'industria. E' la massa più usata. Ha punto di fusione di 33,5-35,5°C.

Serie S

Il WITEPSOL della serie S sono masse **contenenti tensioattivi** che aumentano la dispersione delle sostanze attive e **l'umettamento delle mucose rettali e vaginali.**

Serie W

Il WITEPSOL della serie W è costituito da grassi solidi che si distinguono per un **tenore piuttosto ELEVATO DI MONO E DI-GLICERIDI** (elevato numero di ossidrile). Le masse W sono elastiche anche nel caso di raffreddamento piuttosto intenso e presentano **un tempo di solidificazione piuttosto lungo.**

Serie E

Il WITEPSOL della serie E ha una **temperatura di fusione superiore a quella corporea** ed è adatta per **farmaci che portano all'abbassamento del p.f.**

Masse idrofile

Polietilenglicole: $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$ nome di **MACROGOL o PEG.**

I tipi **liquidi (300-600)** sono miscibili con acqua e alcool;
i **semisolidi (1000-1500)** sono molto solubili in acqua e alcool;
quelli **solidi (>3000)** sono molto solubili in acqua e molto poco solubili in alcool. **Sono tutti insolubili negli oli grassi e minerali.**

Attenzione alle condizioni termiche che si utilizzano per la preparazione di supposte

- **Temperature di colata**

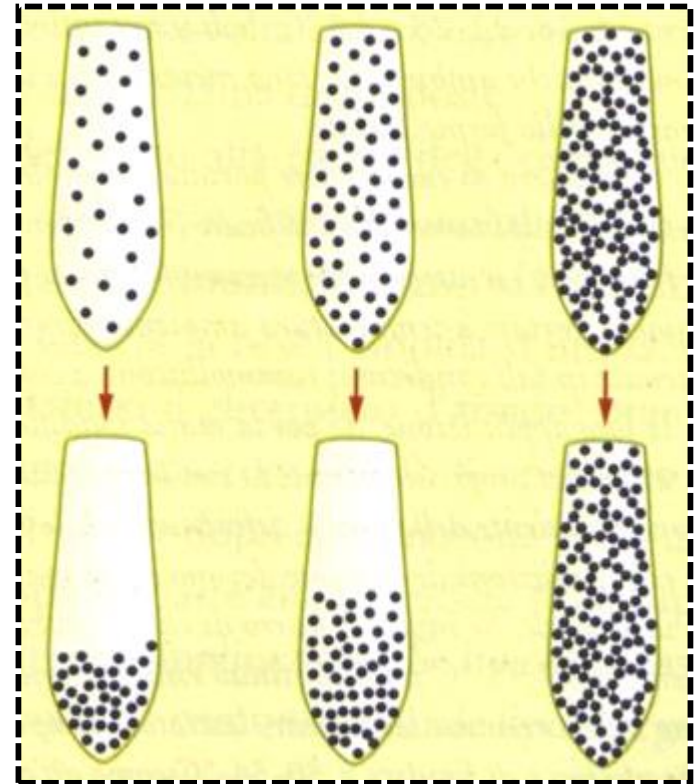
sempre un paio di gradi superiore a quella di fusione

- **Raffreddamento**

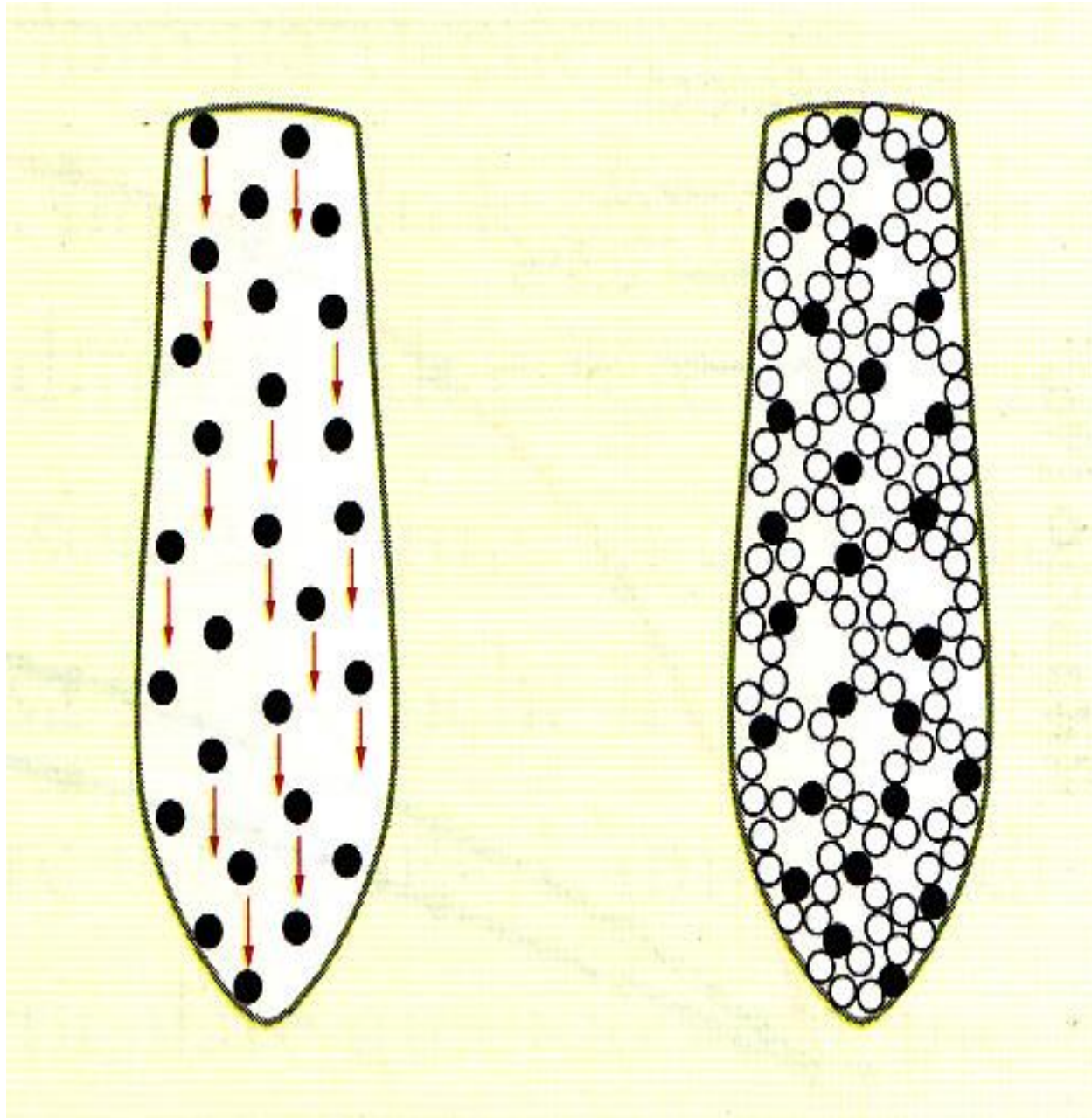
In quiete (formazione di cristalli più grossi, struttura più rigida)

Non troppo rapido (evitare la contrazione della massa)

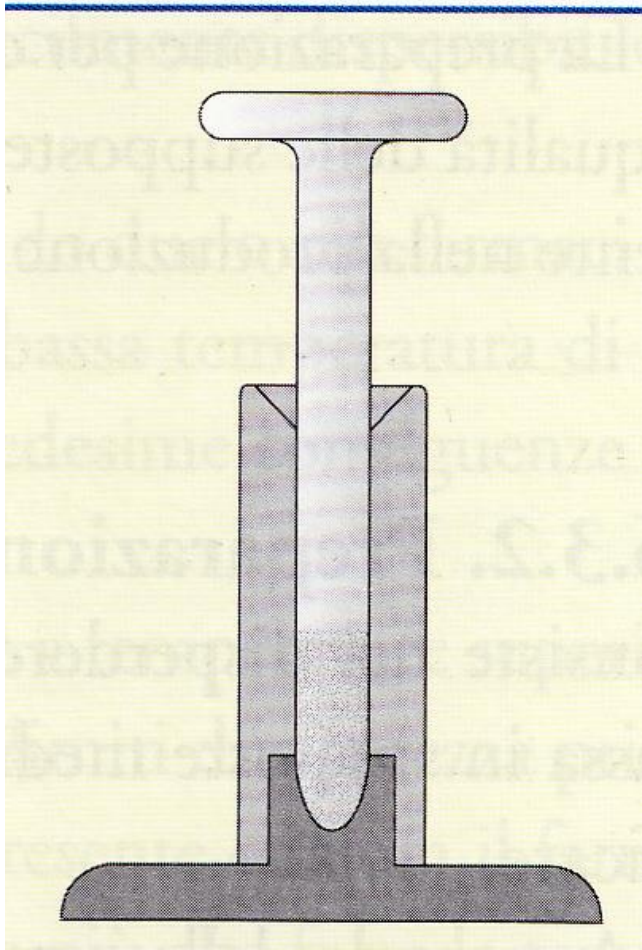
Abbastanza rapido (evitare la sedimentazione del farmaco)



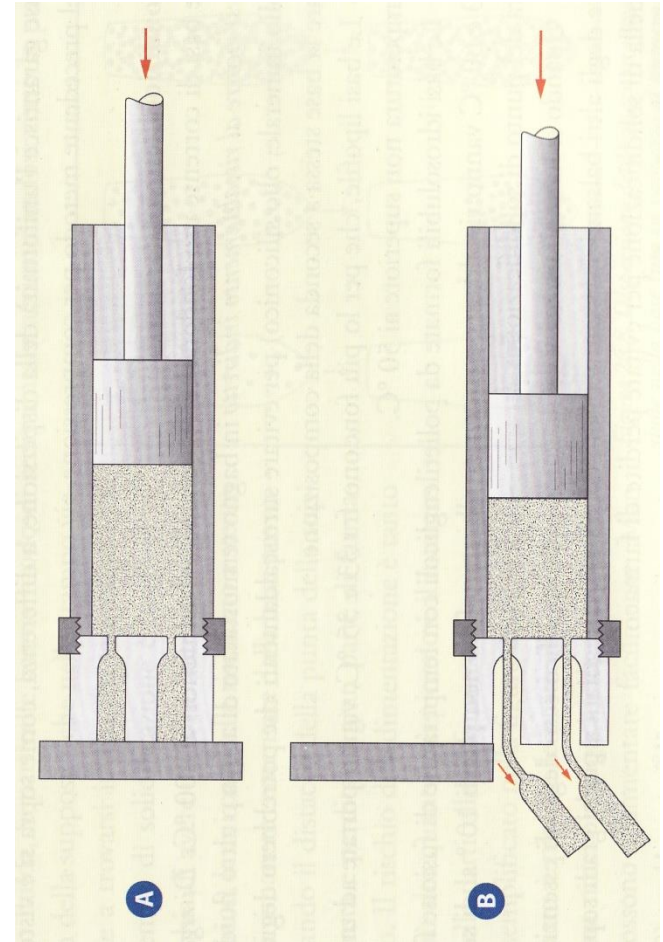
BLOCCO DELLA SEDIMENTAZIONE (GEL DI SILICE)



PREPARAZIONE DELLE SUPPOSTE PER COMPRESSIONE



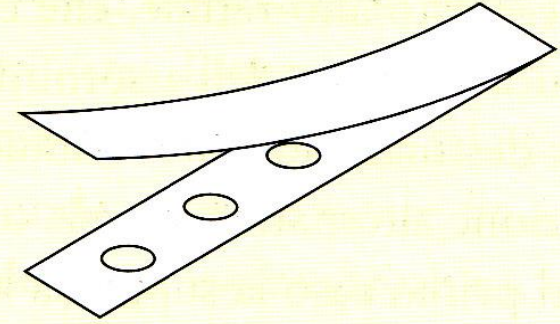
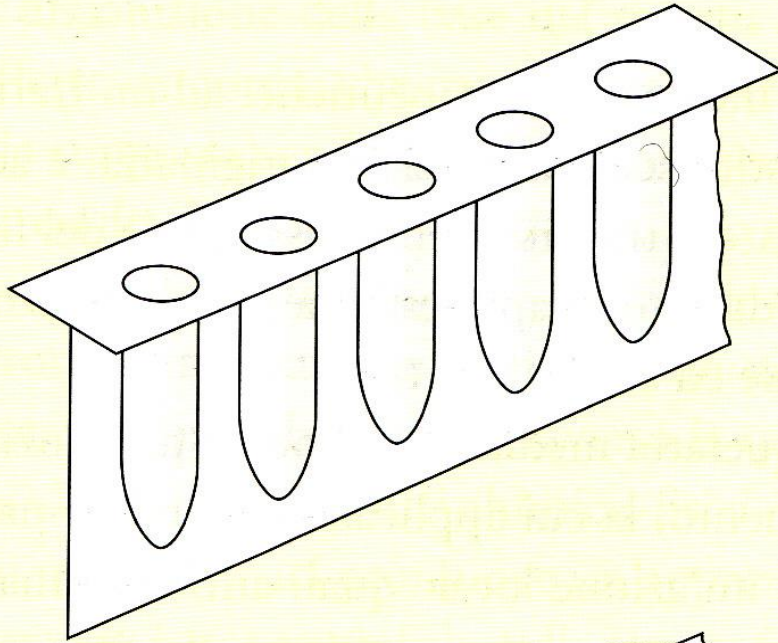
STAMPO MANUALE



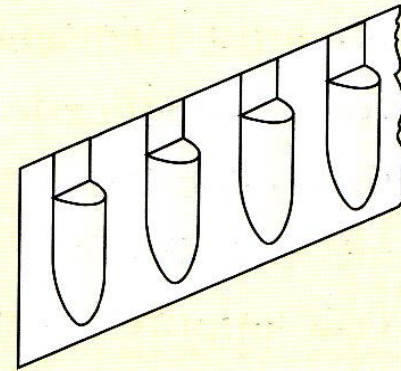
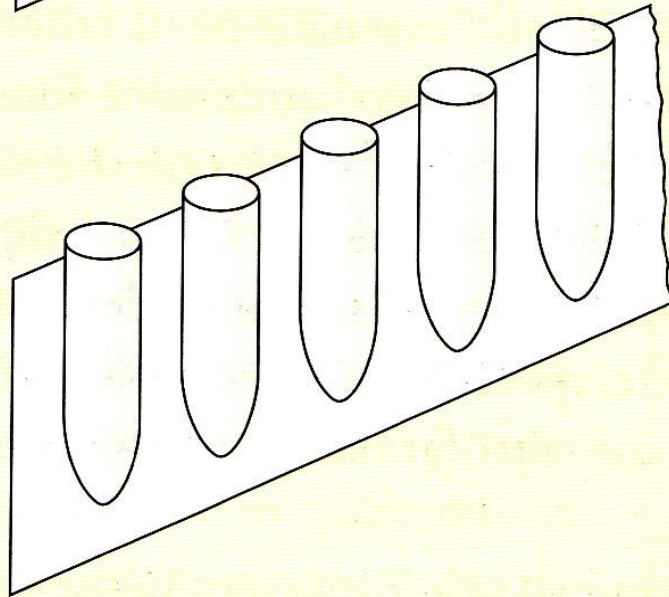
PRESSA

STAMPI MONOUSO IN MATERIALI PLASTICO

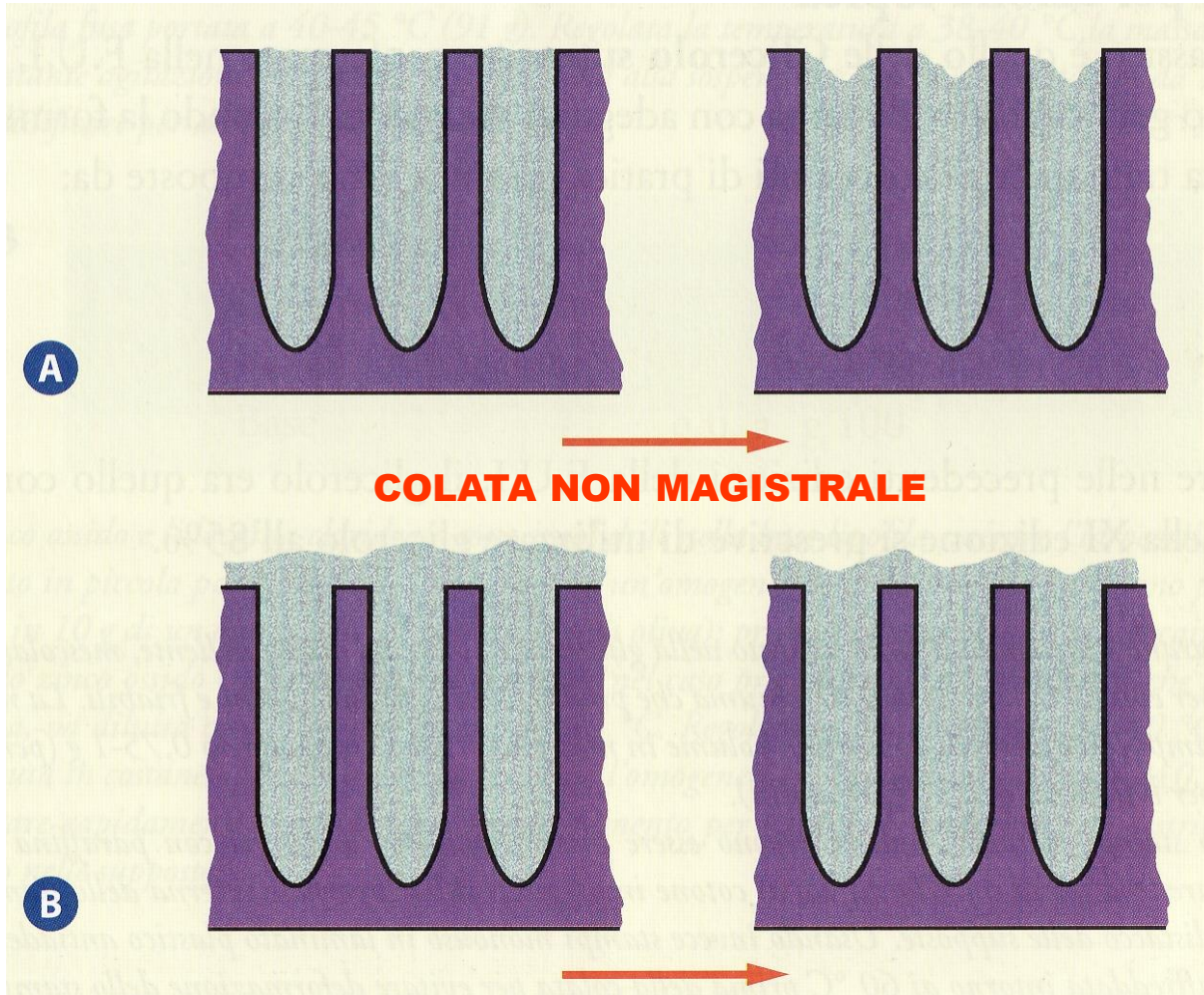
A



B

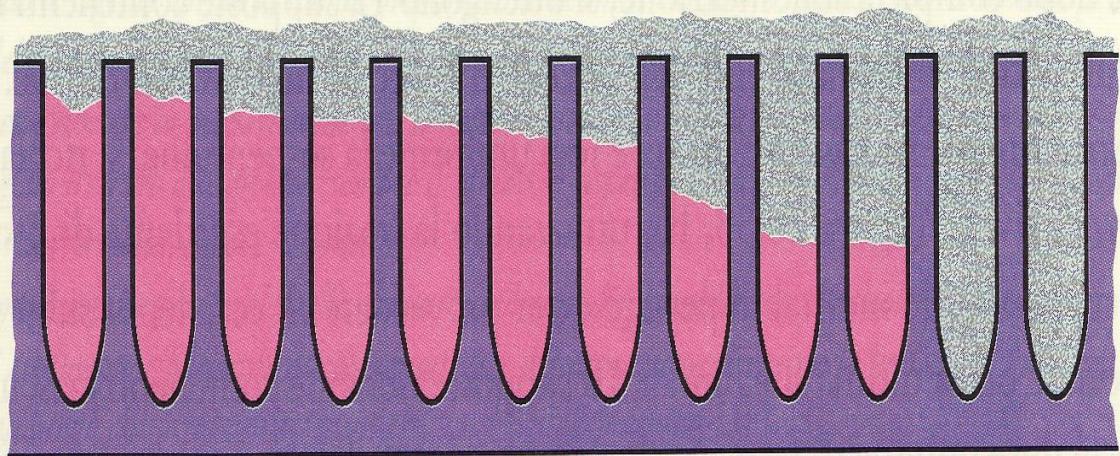


PREPARAZIONE SUPPOSTE PER FUSIONE



**CONTRAZIONE
TERMICA
DELLA BASE**

PROCEDIMENTO CON IL METODO DELLA DOPPIA FUSIONE



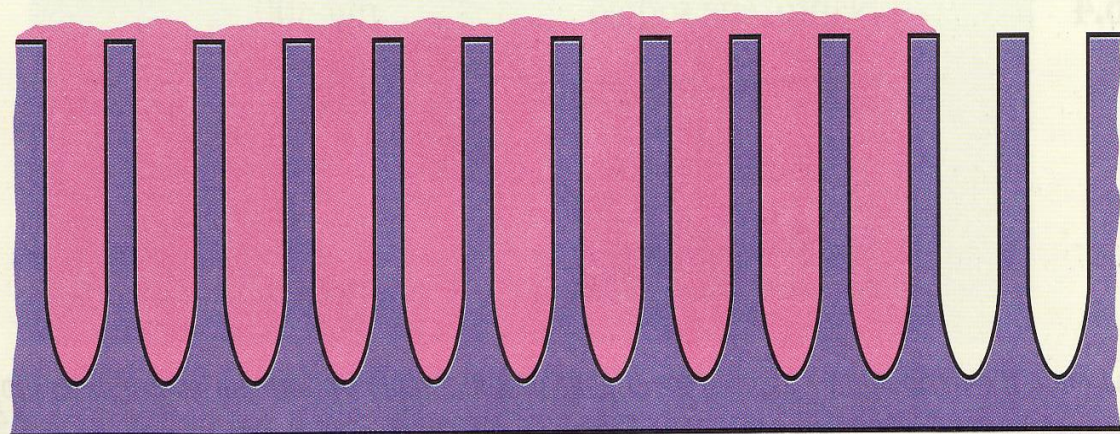
A



Massa contenente farmaci



Sola base



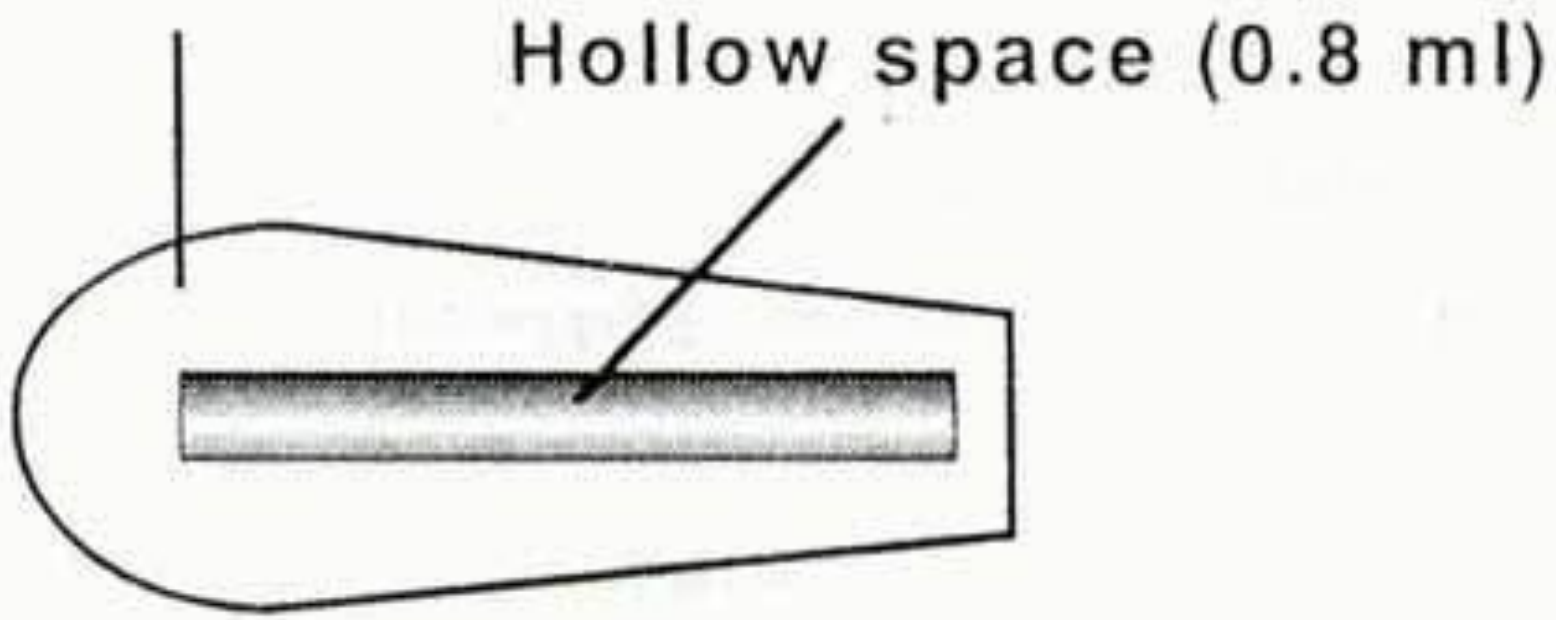
B

**MASSA
SUPERIORE
AL 10 - 20%
SUL TOTALE**

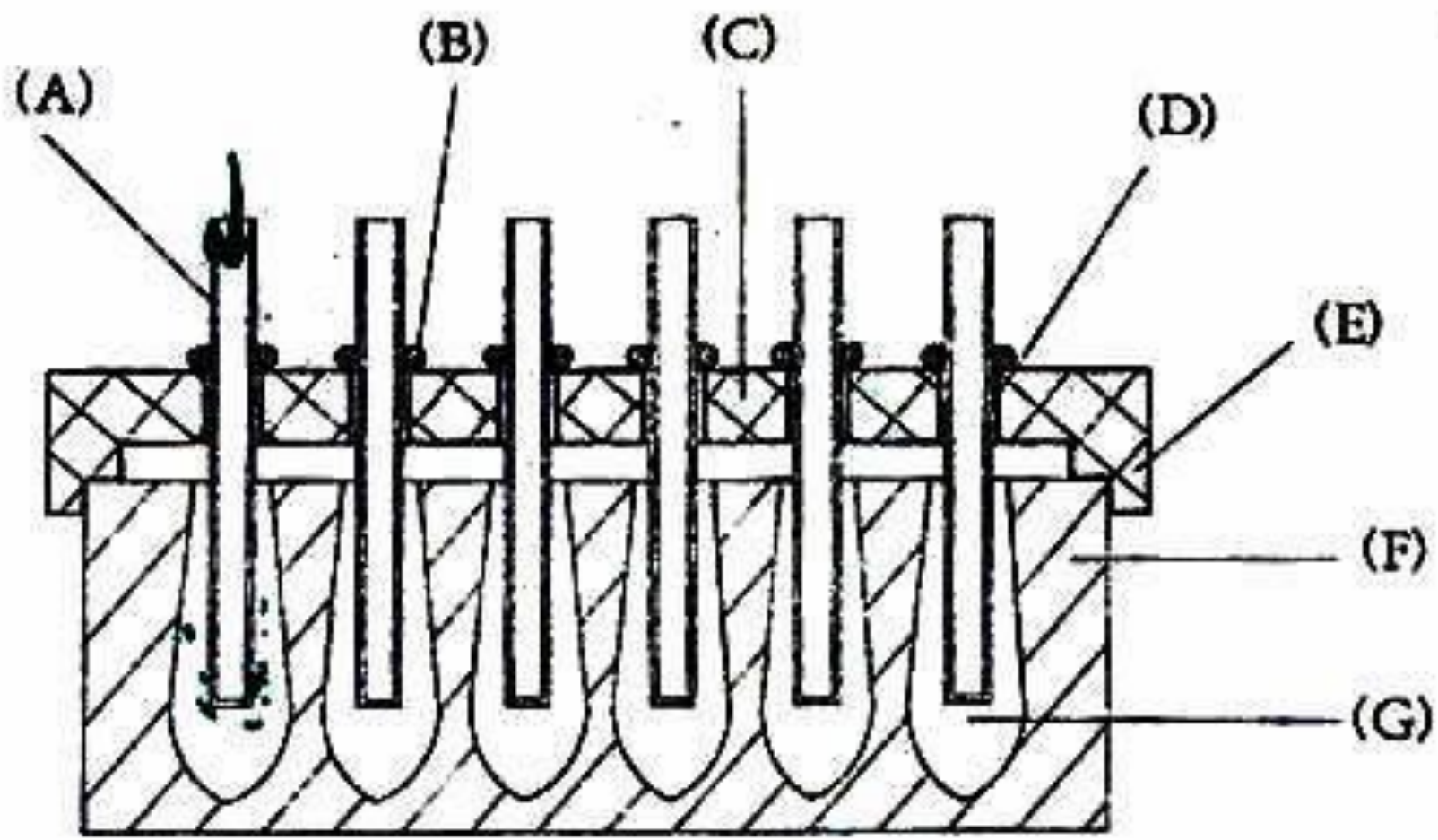
SE DEVO PREPARARE 10 SUPPOSTE, SI PREPARA UNA MASSA PER 12 SUPPOSTE



Witepsol H-15



Hollow type suppository



















1. OVULI

DEFINIZIONE

Gli ovuli sono preparazioni **solide a dose unica**.

Hanno **forme diverse**, di solito ovoidale, con volume e consistenza idonei all'inserimento nella **vagina**.

CONTENGONO:

- uno o piu' principi attivi
- **dispersi o disciolti** in una base adatta
- che puo' essere solubile o dispersibile in acqua
- o puo' fondere a temperatura corporea.
- se necessario, possono essere addizionati eccipienti:
diluenti, assorbenti, tensioattivi, lubrificanti, antimicrobici e
Coloranti.

LE BASI

1. BASI LIPOFILE:

costituite da miscele di gliceridi + tensioattivi non ionici

1. BASI IDROSOLUBILI:

- **LA GELATINA GLICERINATA (gel)**

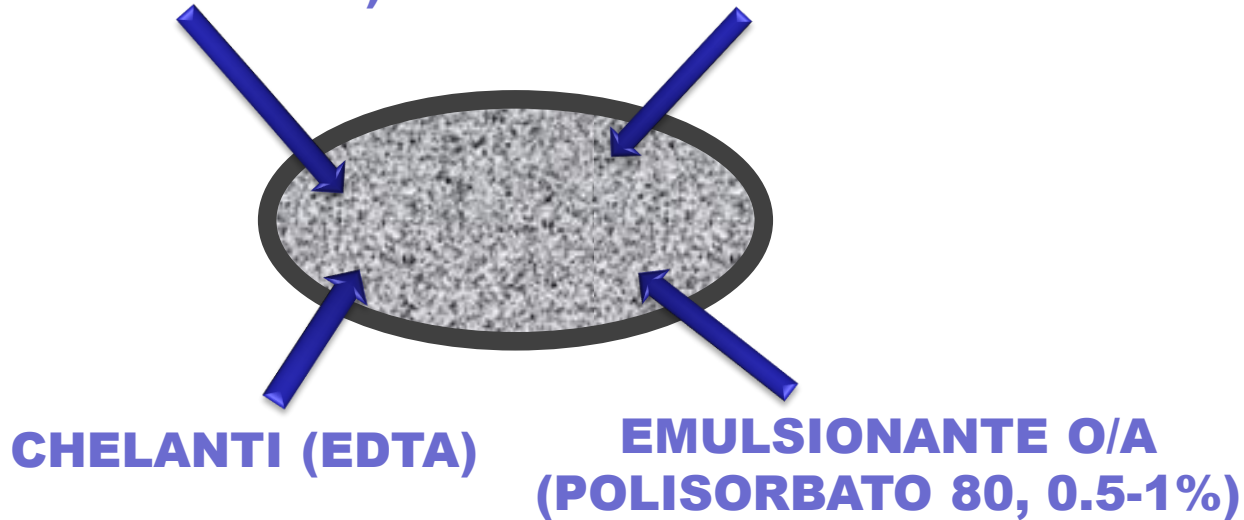
Composizione:	GELATINA	10%
	ACQUA DEPURATA	25%
	GLICERINA	65%

- **MISCELE DI POLIETILENGLICOLI (MACROGOL)**

STRATEGIA FORMULATIVA

**ACIDO ASCORBICO
(ANTIOSSIDANTE)**

ACIDO SORBICO (ANTIBATTERICO)



SUPPOSTE

Prescrizione del medico: acido acetilsalicilico mg 350, paracetamolo mg 250, eccipiente qb per una supposta

Costi di preparazione
(punto 11 all. B:
suppositori e ovuli)

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	pesate
	g	€/g	€	sospensione attivi, riscaldamento per fusione	
acido acetilsalicilico H 302, 315, 318, 335	2,1	0,122	0,2562	ripartizione	
paracetamolo H 302	1,5	0,135	0,2025	n. operazioni tecnologiche	4
eccipiente (witepsol H15)	15,2	0,007	0,1064	n. componenti	2
per una supposta, tali VI				fino a 3 comp., 4 op. tec, 6 unità	13,3
				totale prepazione	13,3
				incremento 40 %	5,32
totale materie prime			0,5651	Materie prime	0,5651
	qtà	ragione		Supplemento	2,5
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Preparazione	18,62
				Recipiente	0
totale supplemento			2,5	iva 10%	2,16851
				TOTALE	23,85361
				arr. Euro	23,85

SUPPOSTE

Prescrizione del medico: amminofillina cg 25, efedrina cloridrato centigrammi sei, fenobarbitale centigrammi cinque, eccipiente qb per una supposta (tali XII)

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	pesate
	g	€/g	€	sospensione attivi, riscaldamento per fusione ripartizione	
aminofillina (teofillina) H 301	3	0,009	0,027		
efedrina cloridrato H 302, tab.3 doping	0,72	0,888	0,63936	n. operazioni tecnologiche	4
fenobarbitale H251, 301, 317, stupefacente tab IV sez. B	0,6	0,04	0,024	n. componenti	3
eccipiente (witepsol H15)	31,8	0,007	0,2226		
per una supposta, tali XII				fino a 3 comp., 4 op. tec, 6 unità per unità in più (12-6)	13,3 3,6
				totale preparazione	16,9
				incremento 40 %	6,76
totale materie prime			0,91296	Materie prime	0,91
	qtà	ragione		Supplemento	7,5
supplemento art.8	1	cod.H	2,5	Preparazione	23,66
	1	doping	2,5	Recipiente	0
	1	stupef.	2,5	iva 10%	3,207296
totale supplemento			7,5	TOTALE	35,280256
				arr. Euro	35,28

LE CAPSULE

IN BASE ALLA CONSISTENZA:

- a) CAPSULE DURE O RIGIDE**
- b) CAPSULE MOLLI**

IN BASE AL TIPO DI RILASCIO:

CAPSULE (DURE O MOLLI)

- a) A rilascio modificato/prolungato/ritardato**
- b) Gastroresistenti**

CAPSULE RIGIDE

Materie prime:

POLIMERI

- GELATINA**
- HPMC**
- PULLULANO (fermentazione del mais)**
- AMIDO**

Conservanti (umidità residua 12-15%):

- PARABENI**
- ANIDRIDE SOLFOROSA**

Plasticizzanti:

- GLICEROLO**
- SORBITOLO**
- PROPILENGLICOLE**

Coloranti:

- solubili, naturali e di sintesi**
- pigmenti insolubili (ossido di Ti e Fe)**

a) CAPSULE RIGIDE

VANTAGGI RISPETTO ALLE COMPRESSE:

- 1) MASCHERANO ODORI E SAPORI SGRADUVOLI**
- 2) FACILMENTE DISCIOLTE A LIVELLO GASTRICO, LIBERANDO I PRINCIPI ATTIVI IN MENO DI 15 MINUTI**
- 3) POSSONO ESSERE RIEMPIUTE CON ATTREZZATURE POCO COSTOSE E DI FACILE MANOVRAIBILITÀ**
- 4) LA SCELTA DEGLI ECCIPIENTI NON RICHIEDE STUDI COMPLESSI**
- 5) OGNI PREPARAZIONE PUÒ ESSERE PRESENTATA IN DIVERSI COLORI**

Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)



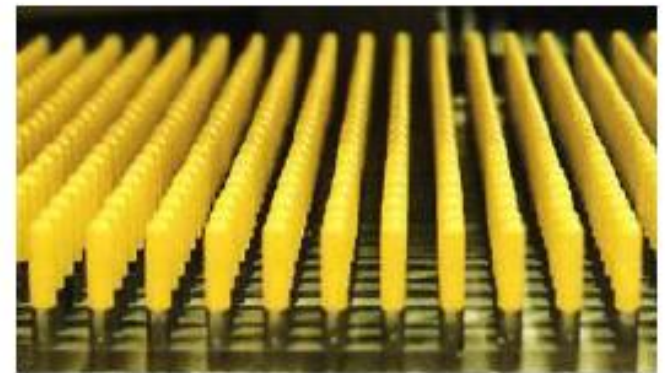
Preparazione della soluzione di gelatina e altri eccipienti



Immersione stampi nella soluzione di gelatina



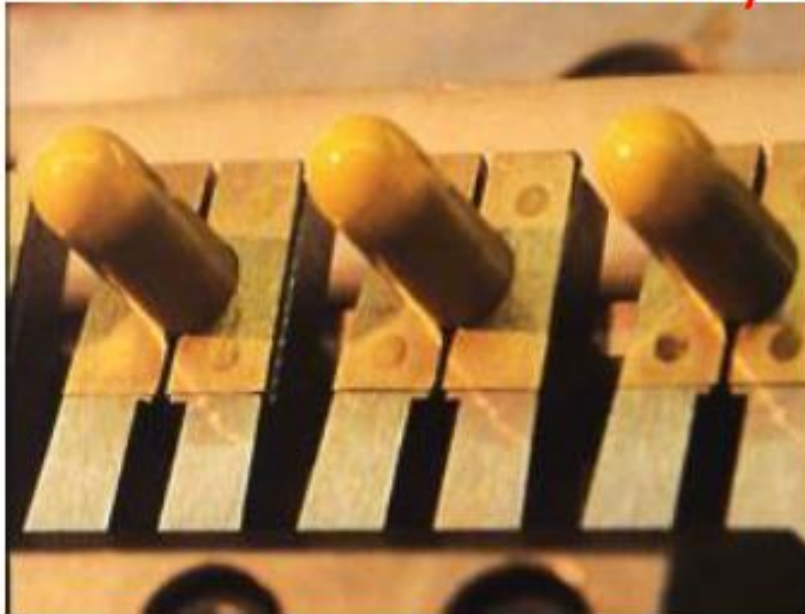
Capovolgimento degli stampi



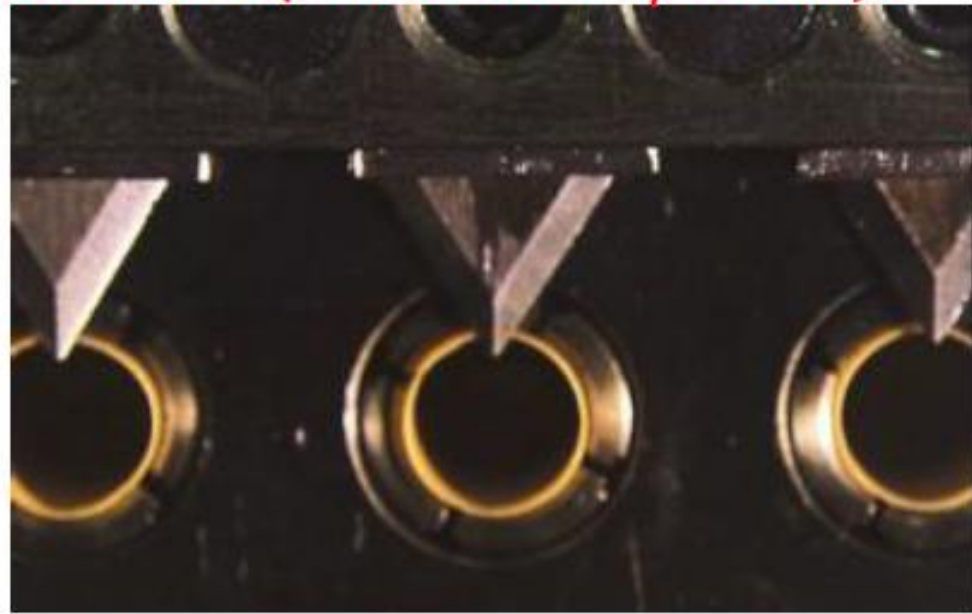
Essiccamento del film depositato a T e RH controllate



Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)



Rimozione degli opercoli dagli stampi



Rifilatura della lunghezza degli opercoli

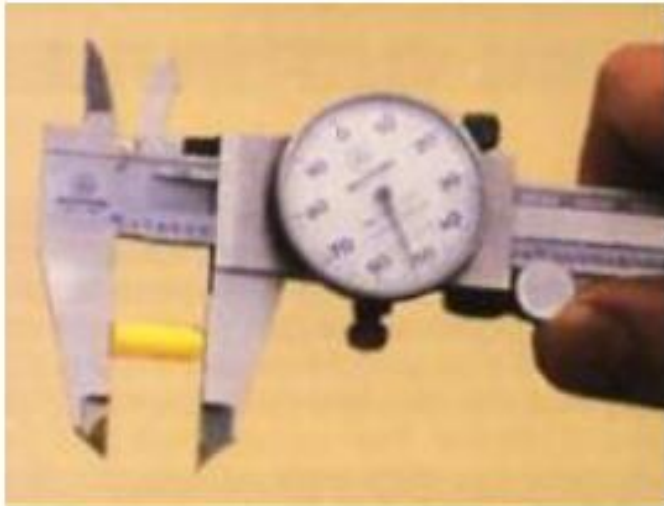


Unione corpo-testa

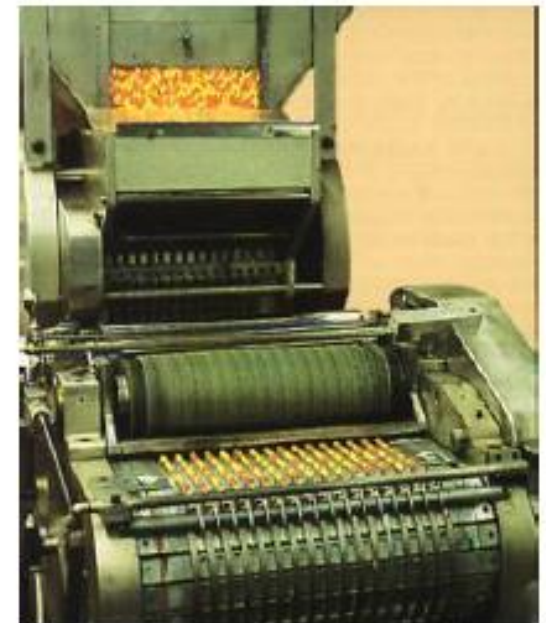


Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)

Controlli

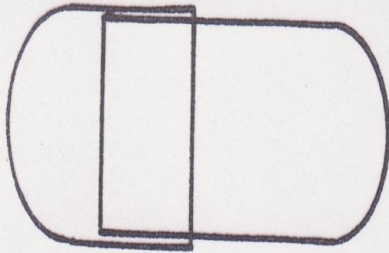
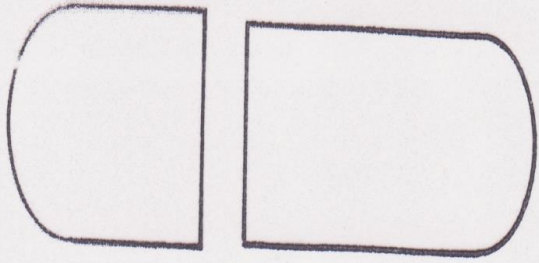


Stampa



TESTA

CORPO

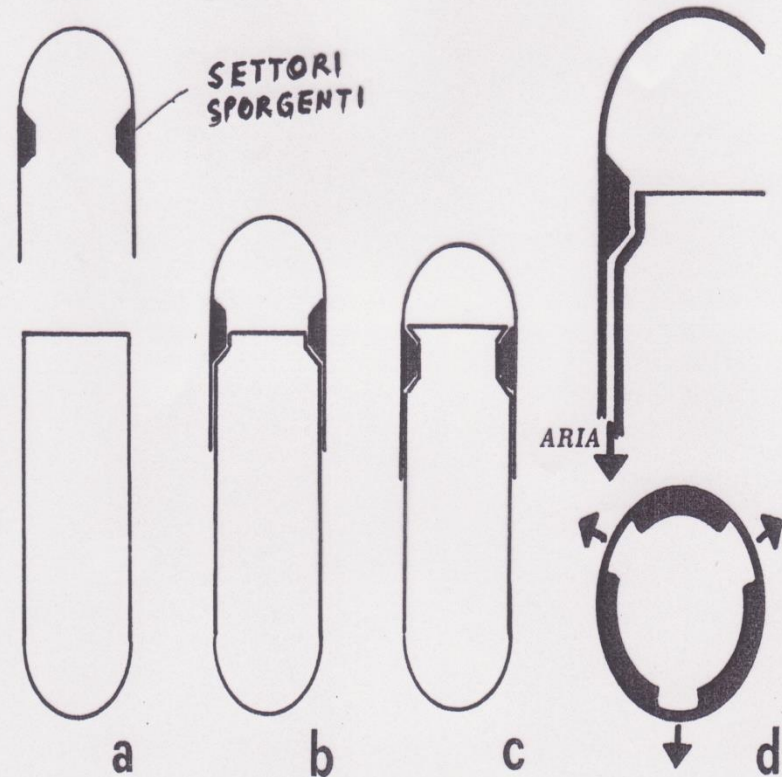


Banda sigillante

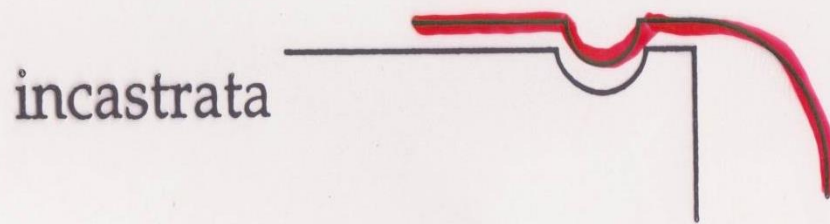
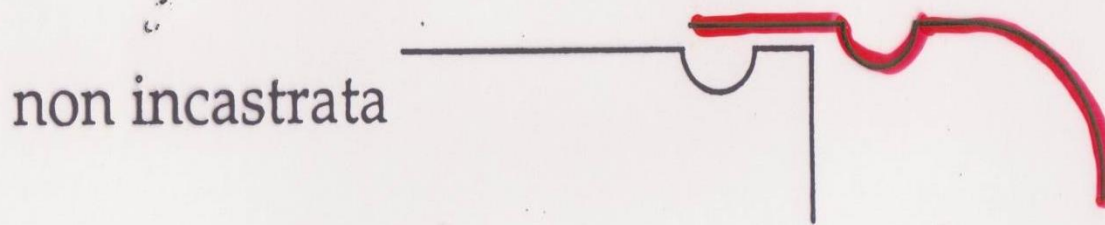
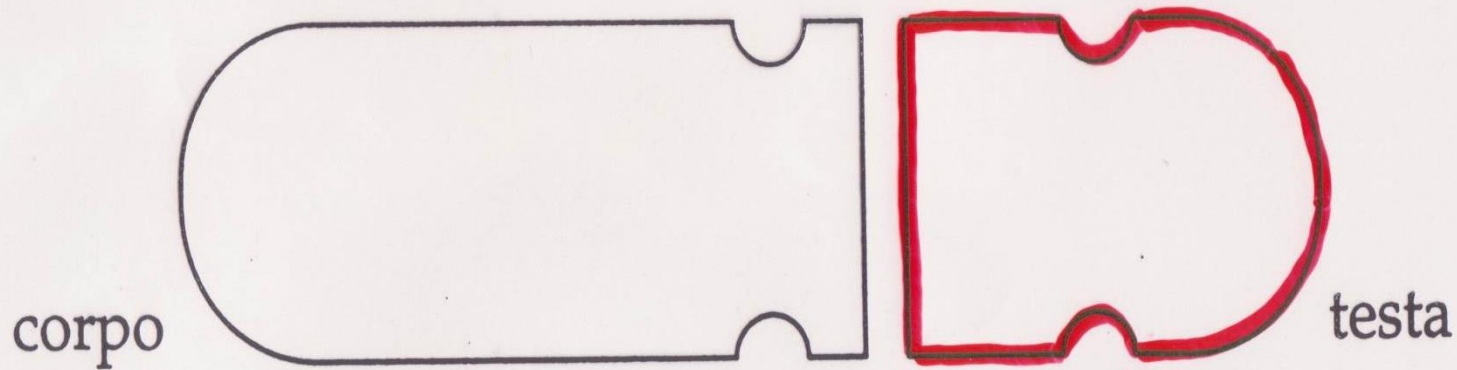
Tendenza di sfilarsi (bloccaggio sul corpo):

- a) saldate mediante un sottile filo di mucillagine calda di gelatina
- b) capsule autosigillanti a secco mediante semplice azione meccanica

CAPSULA "LOK" - ELANCO

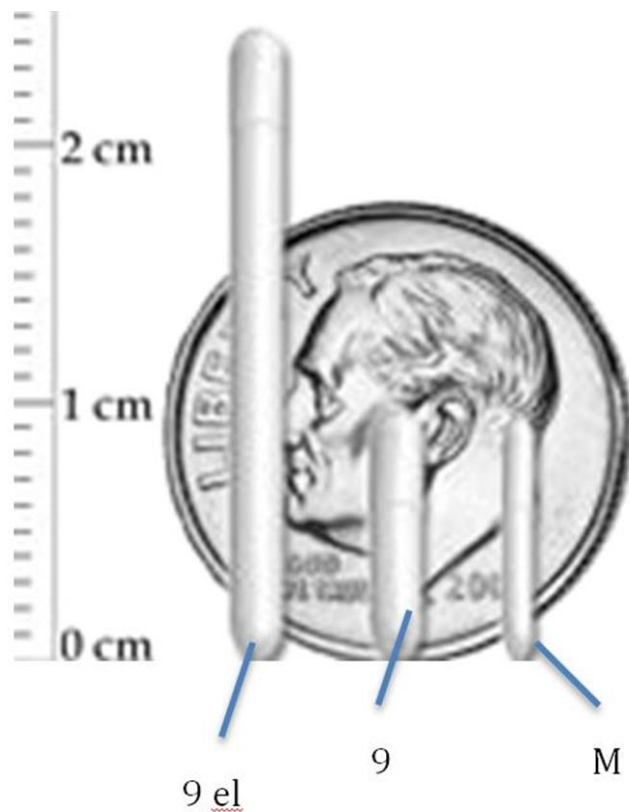


CAPSULA SNAP - FIT



Capsula autobloccante (SCANALATURE CIRCOLARI)

MISURE DELLE CAPSULE OPERCOLATE



Formato	9 el	9	M
Volume (ml)	0,08	0,025	0,004

capacità in ml

1,37

0,95

0,68

0,50

0,37

0,30

0,21

0,13



000

00

0

1

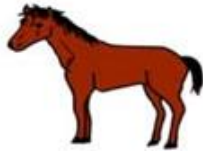
2

3

4

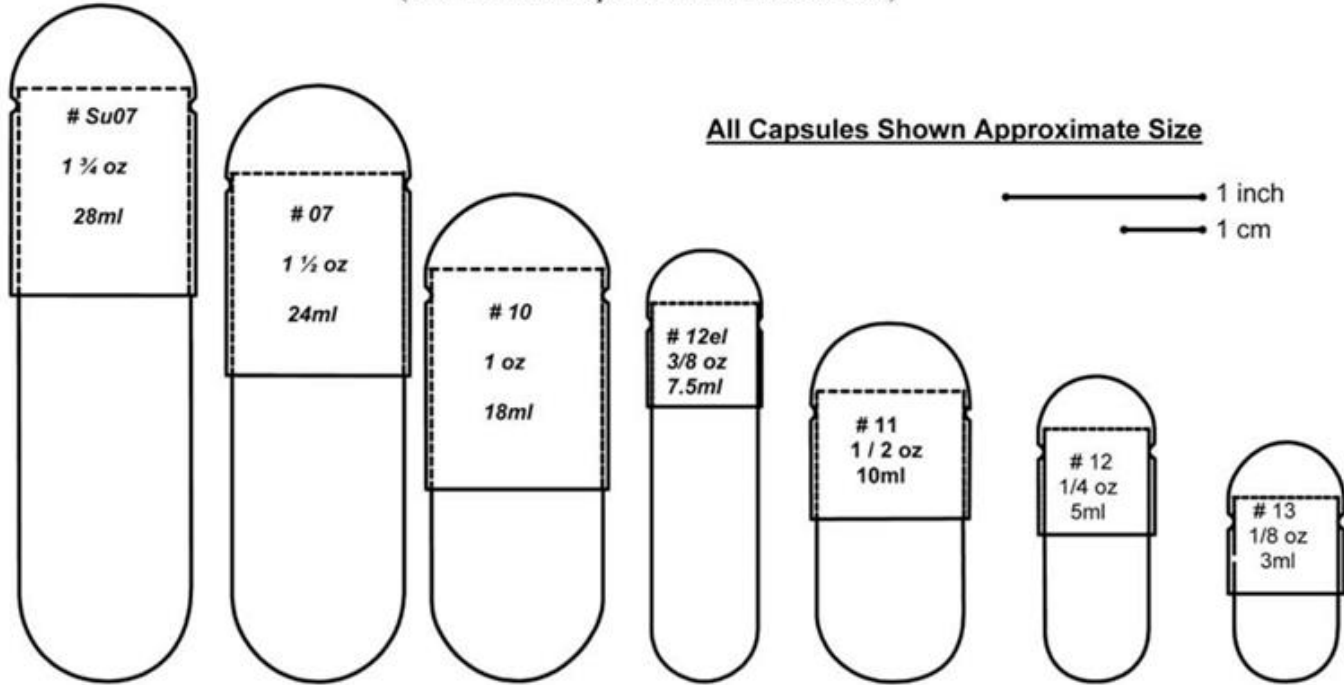
5

misura delle capsule



Large Animal Gelatin Capsules

(Small Animal Capsules on the Reverse Side)

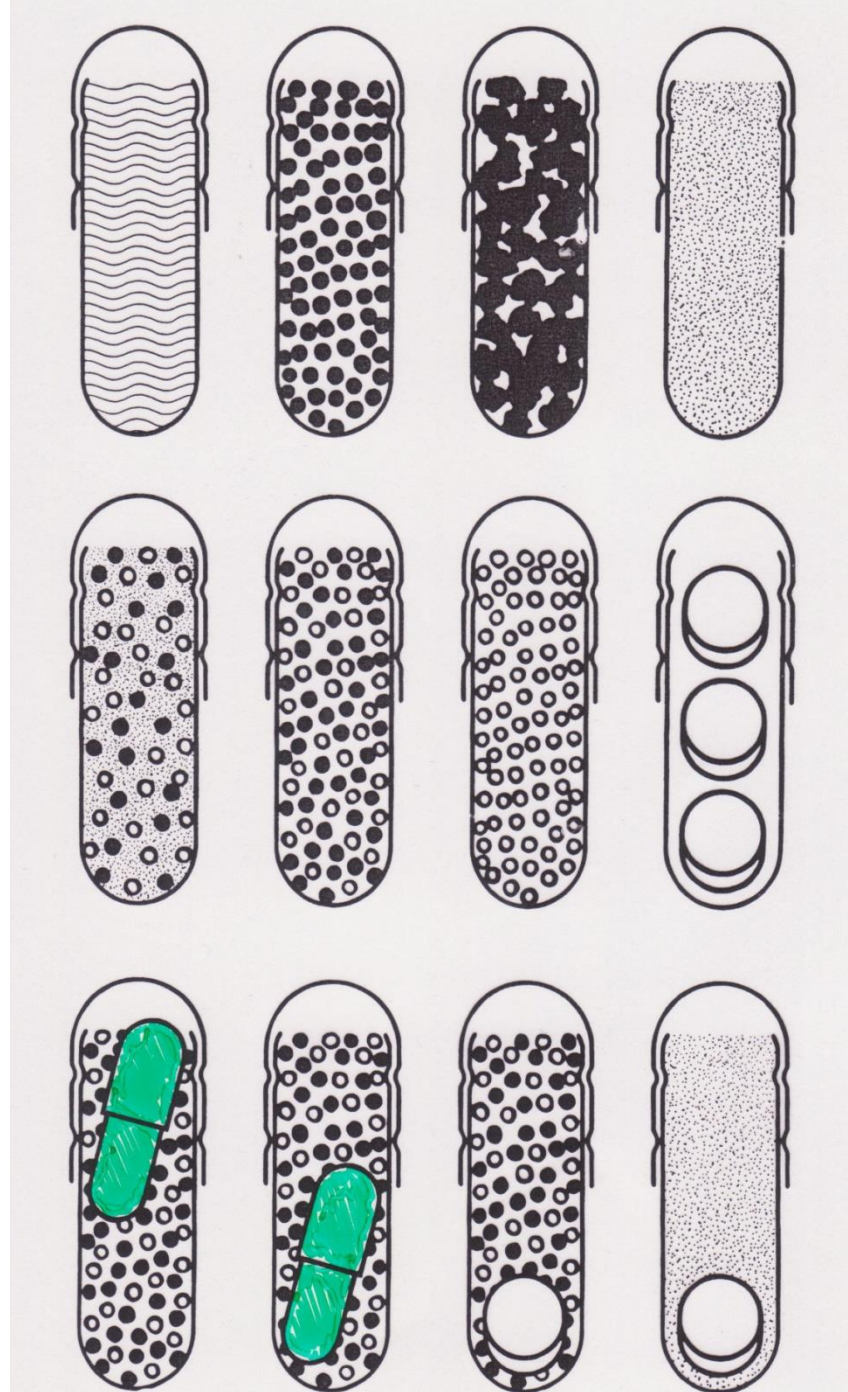


Size	Su07	7	10	12el	11	12	13
Generic Name	1 & 3/4 oz	1 & 1/2 oz	1 oz	3/8 oz	1/2 oz	1/4 oz	1/8 oz
Typical Fill Weight*	16 - 28 gm	14 - 24 gm	10 - 18 gm	4 - 7 gm	6 - 10 gm	3 - 5 gm	2 - 3 gm
Some of The Species That Can be Dosed	<< Cow >>						
				Calf	<< Calf >>		
	<< Horses (Adult) >>						
			Goat (145+ lbs.)	Goat (100+ lbs.)	Goat (55+ lbs.)	<< Goat (44+ lbs.) >>	
			Dog (70+ lbs.)	Dog (60+ lbs.)	Dog (45+ lbs.)	<< Dog (13+ lbs.) >>	
					Swine (70+ lbs.)	Swine (35+ lbs.)	Swine (20+ lbs.)
					Ostrich (Adult)	Ostrich (50+ lbs.)	Ostrich (25+ lbs.)
				Deer (200+ lbs.)	<<Deer (80+ lbs.)>>		
	Sheep (Adult)						

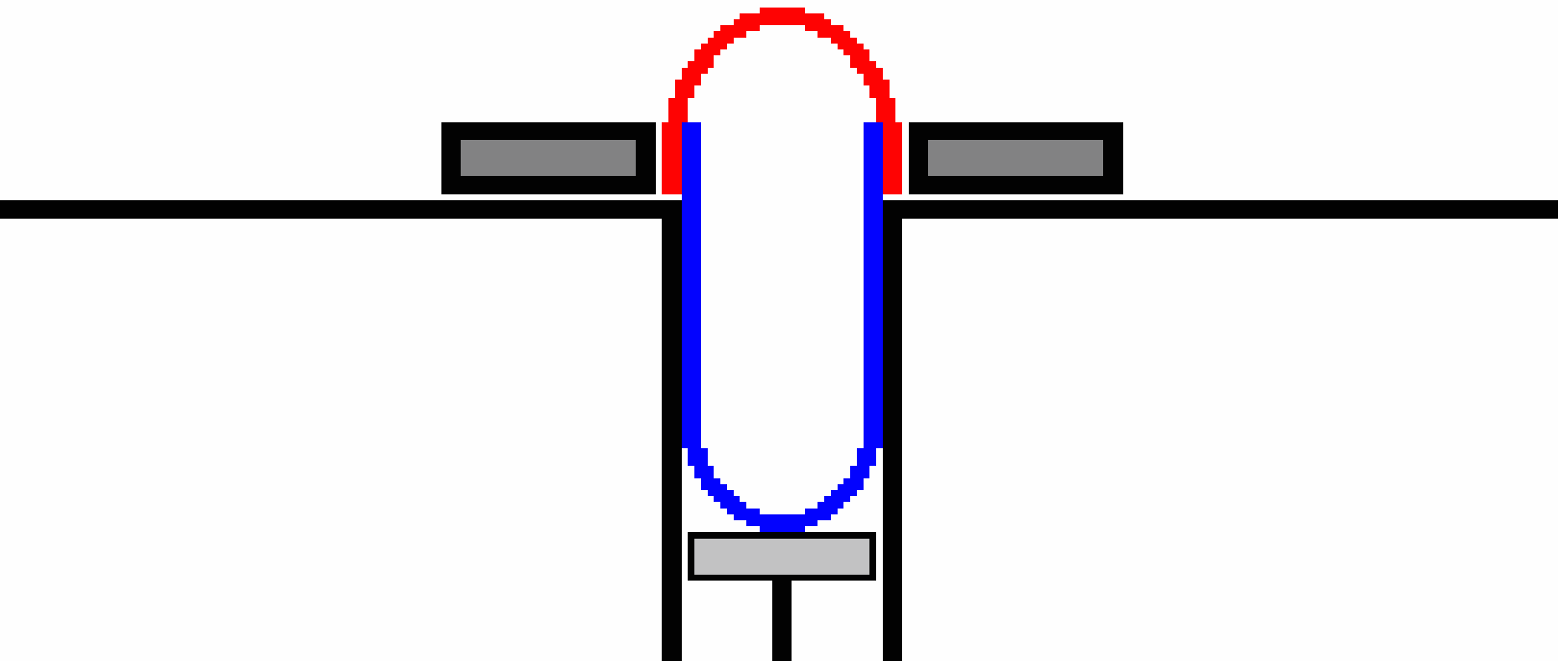
Tabella n.7.- CAPACITA' APPROSSIMATIVA DELLE CAPSULE IN ML E MG

CAPSULA	TIPO "000"	TIPO "00"	TIPO "0"	TIPO "1"	TIPO "2"	TIPO "3"	TIPO "4"	
<u>Capacità in ml</u>	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	<u>DENSITA'</u>
Capacità approssimativa in mg	411	285	204	150	111	90	63	0,30g/ml
	822	570	408	300	222	180	126	0,6g/ml
	1096	760	544	400	296	240	168	0,8g/ml
	1370	950	680	500	370	300	210	1,0g/ml
	1644	1140	816	600	444	360	252	1,2g/ml

Riempimento

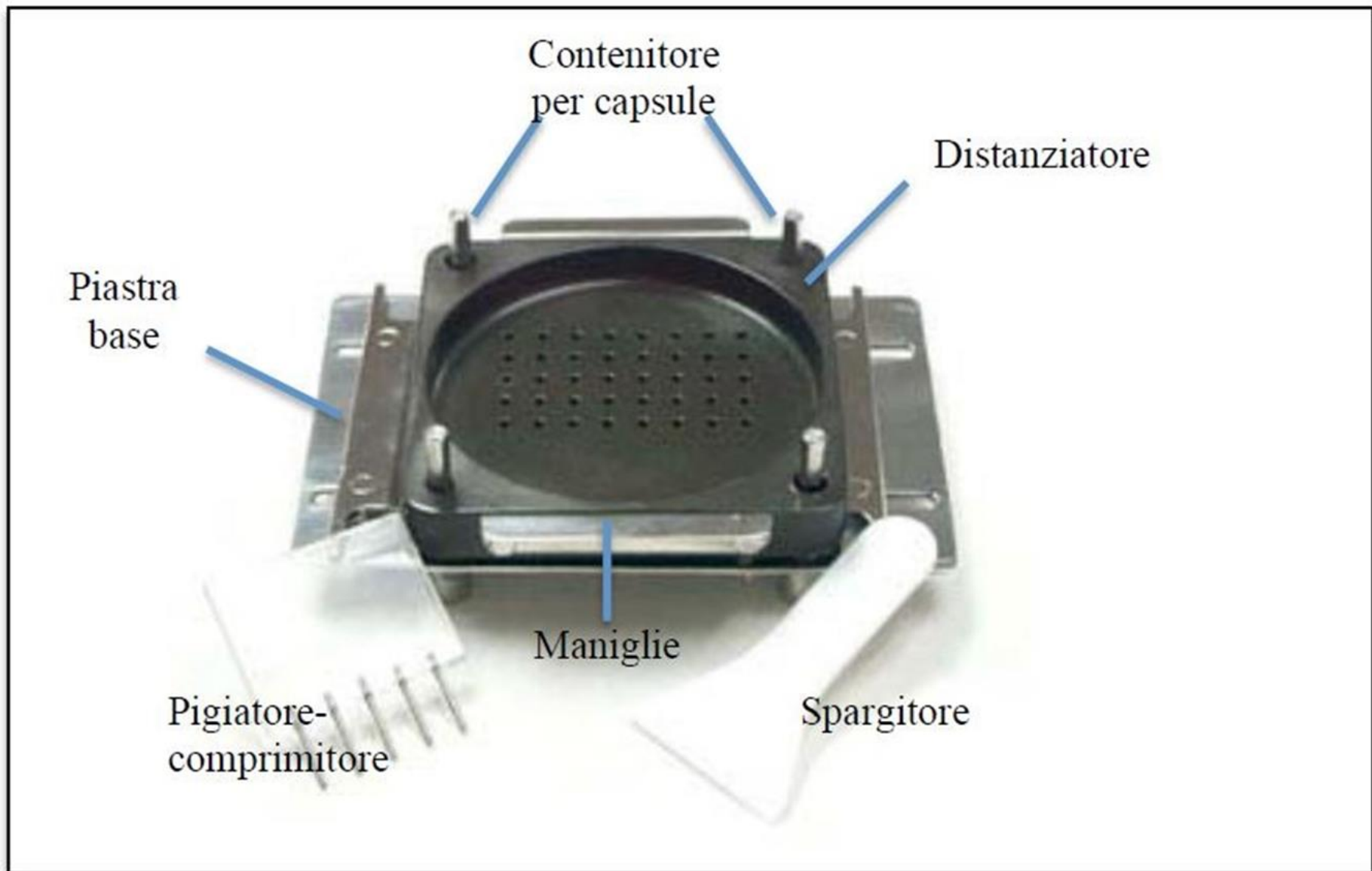


RIEMPIMENTO





Attrezzature per riempimento mini-capsule 9, 9el,M



Incapsulatrice manuale per riempimento multiplo mini-capsule

OPERCOLATRICE MANUALE



ECCIPIENTI PER CAPSULE

1. INERTI O DILUENTI

- Lattosio – Mg, Ca carbonato-Ca fosfato
- Cellulosa microcristallina
- Amido di mais pregelatinizzato

2. LUBRIFICANTI/GLIDANTI

- Magnesio stearato
- Talco
- **Silice colloidale**

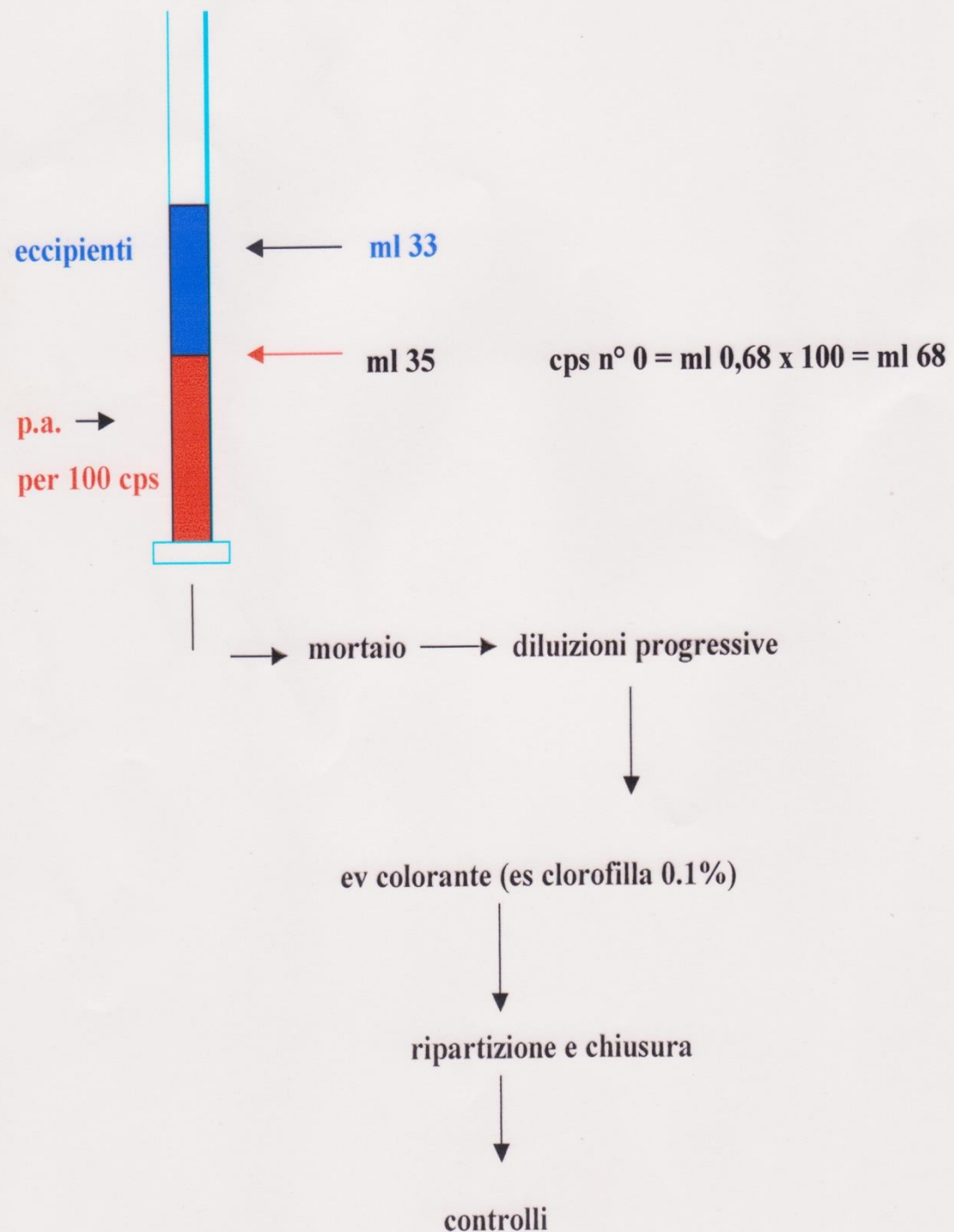
MIX

3. ADSORBENTI

- Silice colloidale anidra
- Talco
- Amido di mais, carbonato di calcio

DATO CHE IL RIEMPIMENTO È VOLUMETRICO, PER SCEGLIERE LA GIUSTA MISURA DELLE Cps DA RIEMPIRE È IMPORTANTE CONOSCERE IL VOLUME CHE OCCUPA LA DOSE CIOÈ CONOSCERE IL VOLUME APPARENTE

PREPARARE N° C Cps DI P.A. 200 mg



Esempio:

50 capsule di tiamina cloridrato contenenti

Tiamina cloridrato 100 mg

Eccipienti q.b.

1- Scelta del formato della capsula

100 mg di tiamina Cl (d app =0.75) corrispondono a $0.1/0.75 = 0.13$ ml

Si può scegliere un qualsiasi formato di capsule > 5

Es. Capsule formato 0.

2- Determinazione della quantità di eccipienti

La miscela di eccipienti per 50 capsule formato 0 occupa 35 ml.

Per riempire 50 capsule servono 5 g di tiamina corrispondenti a $5/0.75 = 6.66$ ml

Servono quindi in totale $35-6.66 = 28.34$ ml di eccipienti

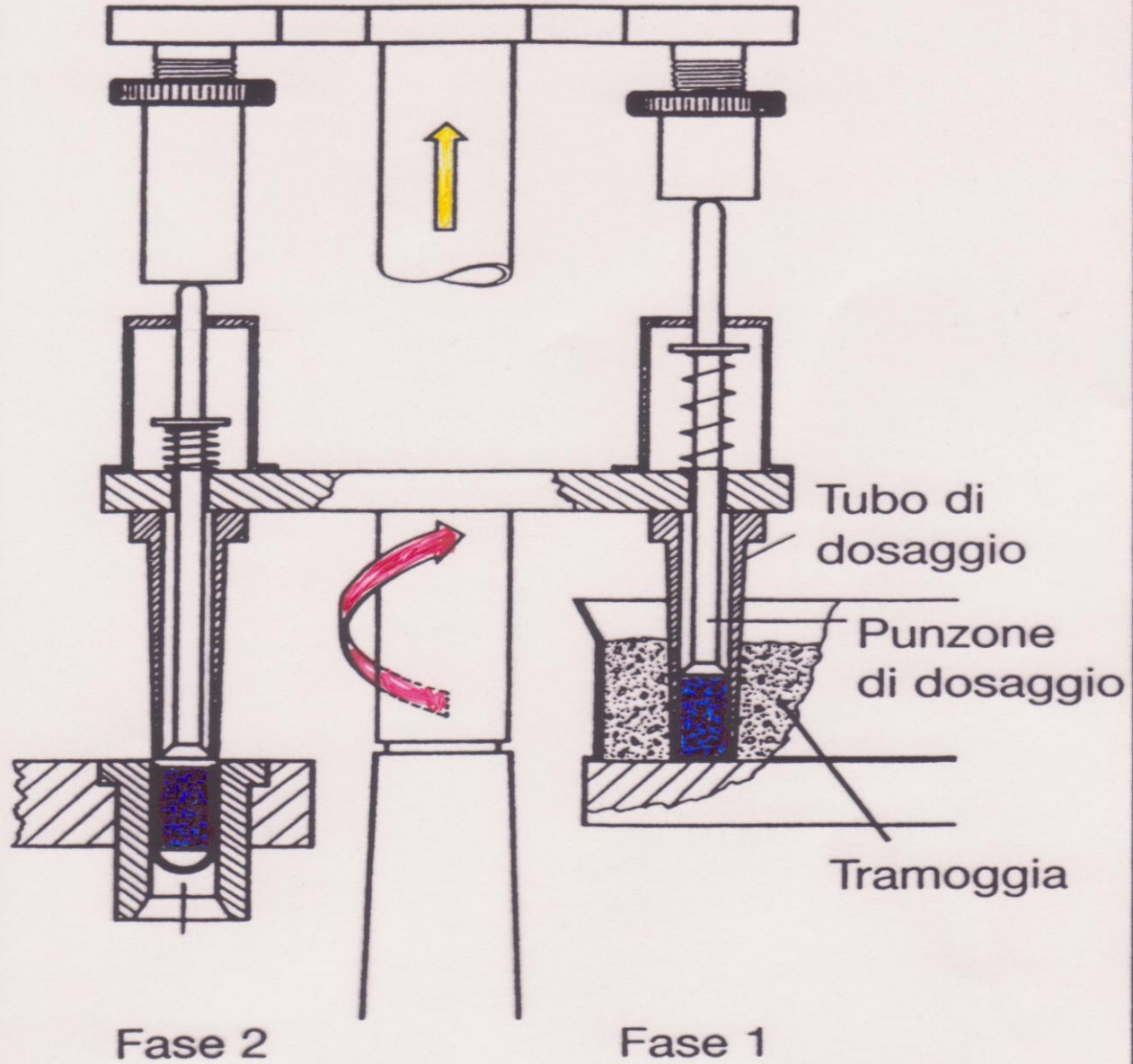
Utilizzo lattosio spray dried, densità apparente 1.42 g/ml.

Misuro la quantità necessaria di lattosio, 28.34 ml, in un cilindro tarato + p.a.

aggiungo il 5% di p.a. (0.25 g) e il 5% di eccipiente calcolato $28.34 \times 1.42 = 40.24$

g; $40.24 \times 0.05 = 2.01$ g.

PRESSA - DOSATORE



CAPSULE

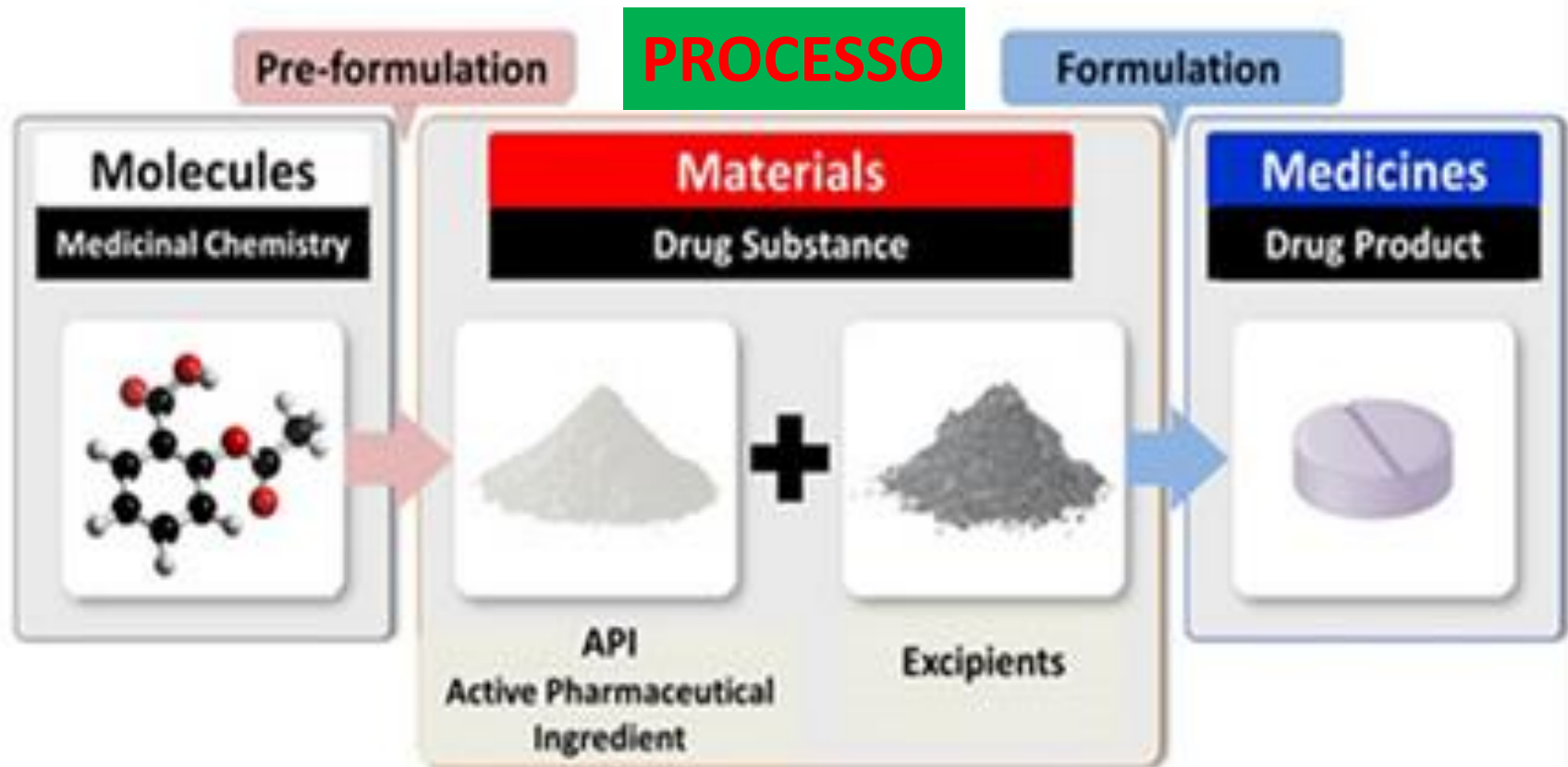
Prescrizione del medico: acetilcisteina 200 mg, carnosina 100 mg, rhodiola rosea e.s. 100 mg, eccipiente qb per una cps e di tali 100 cps

Composizione	Qtà	Tariffa	Importo	Operazioni tecnologiche:	pesate
	g	€/g	€	setacciatura, miscelazione, riempimento	
Acetilcisteina	20	0,11	2,2		
carnosina	10	0,38	3,8	n. operazioni tecnologiche	4
Rhodiola rosea e.s.	10	0,22	2,2	n. componenti	3
amido pregelatinizzato	10	0,1	1		
100 cps vuote	100	0,0132	1,32	fino a 1 comp., 3 op. tec, 120 unità	22
				per ogni 10 unità in meno	-2
				per componente in più	1,2
				per op. tec. In più	2,3
				totale preparazione	23,5
				incremento 40 %	9,4
totale materie prime			10,52	Materie prime	10,52
	qtà	ragione		Supplemento	0
supplemento art.8	0			Preparazione	32,9
				Recipiente	0,8
				iva 10%	4,422
totale supplemento			0	TOTALE	48,642
				arr. Euro	48,64

Costi di preparazione
(punto 7 all. B: capsule)

Drug Discovery and Development

Molecules to Materials to Medicines



1. MISCELAZIONE

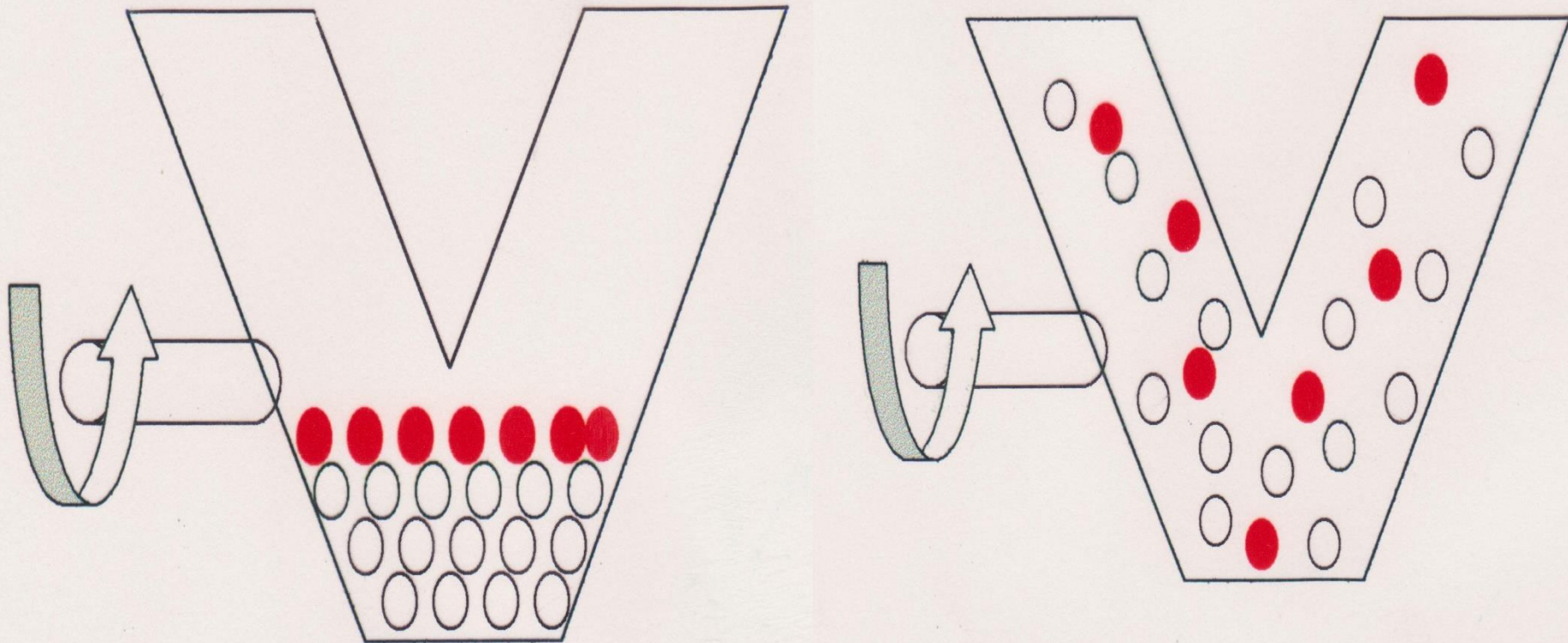
1. MISCELAZIONE

MISCELAZIONE

```
graph TD; A[MISCELAZIONE] --> B[MISCELA IDEALE]; A --> C[MISCELA RANDOM O CASUALE  
(quanto più vicina a quella ideale)];
```

**MISCELA
IDEALE**

**MISCELA
RANDOM O
CASUALE**
(quanto più vicina a
quella ideale)

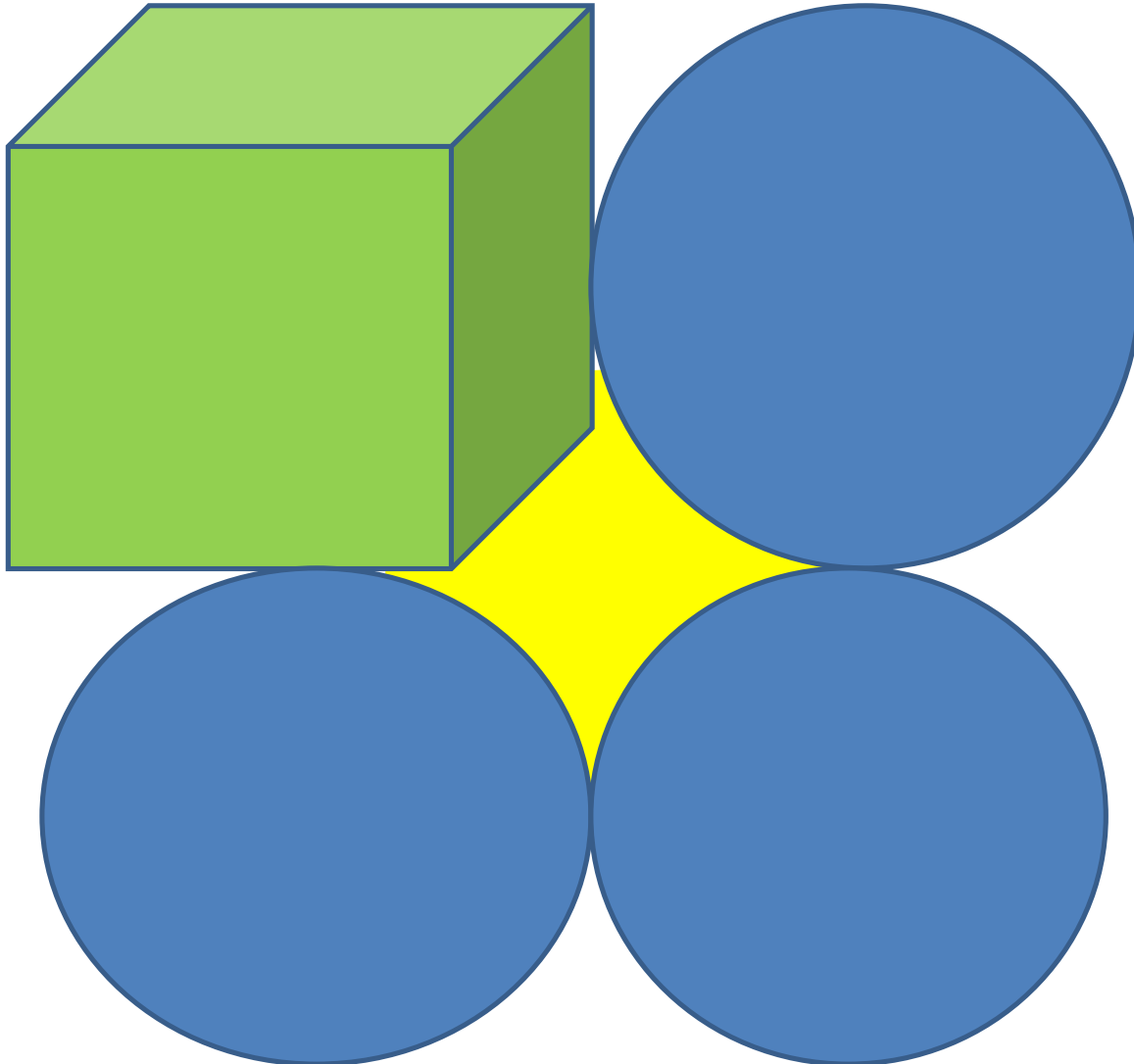


POLVERI

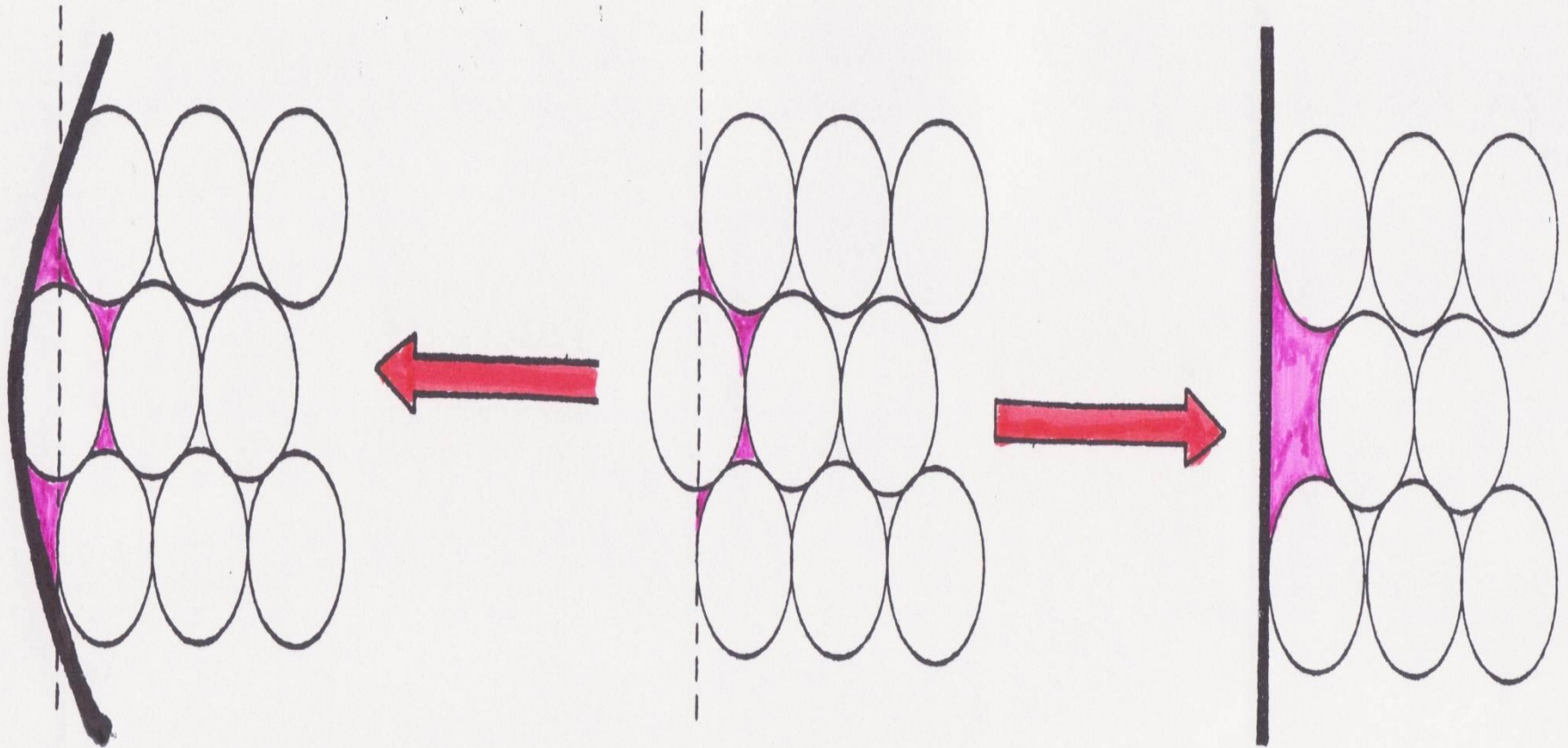
MISCELAZIONE: ESPANSIONE-FORZE DI TAGLIO

- ANGOLO DI RIPOSO
- CAMPANA
- FORMA
- POROSITÀ

POROSITÀ ?



POROSITÀ/IMPIANTO?



MISCELATORI

A. MISCELATORI DI TIPO NON CONTINUO

1. MISCELATORI A CORPO ROTANTE, SENZA ELEMENTI ROTANTI

- A CILINDRO
- A CUBO
- A V
- A DOPPIO CONO
- A DOPPIO CONO TRASVERSO

2. MISCELATORI A CORPO ROTANTE PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

- A V
- A DOPPIO CONO
- A DOPPIO CONO TRASVERSO

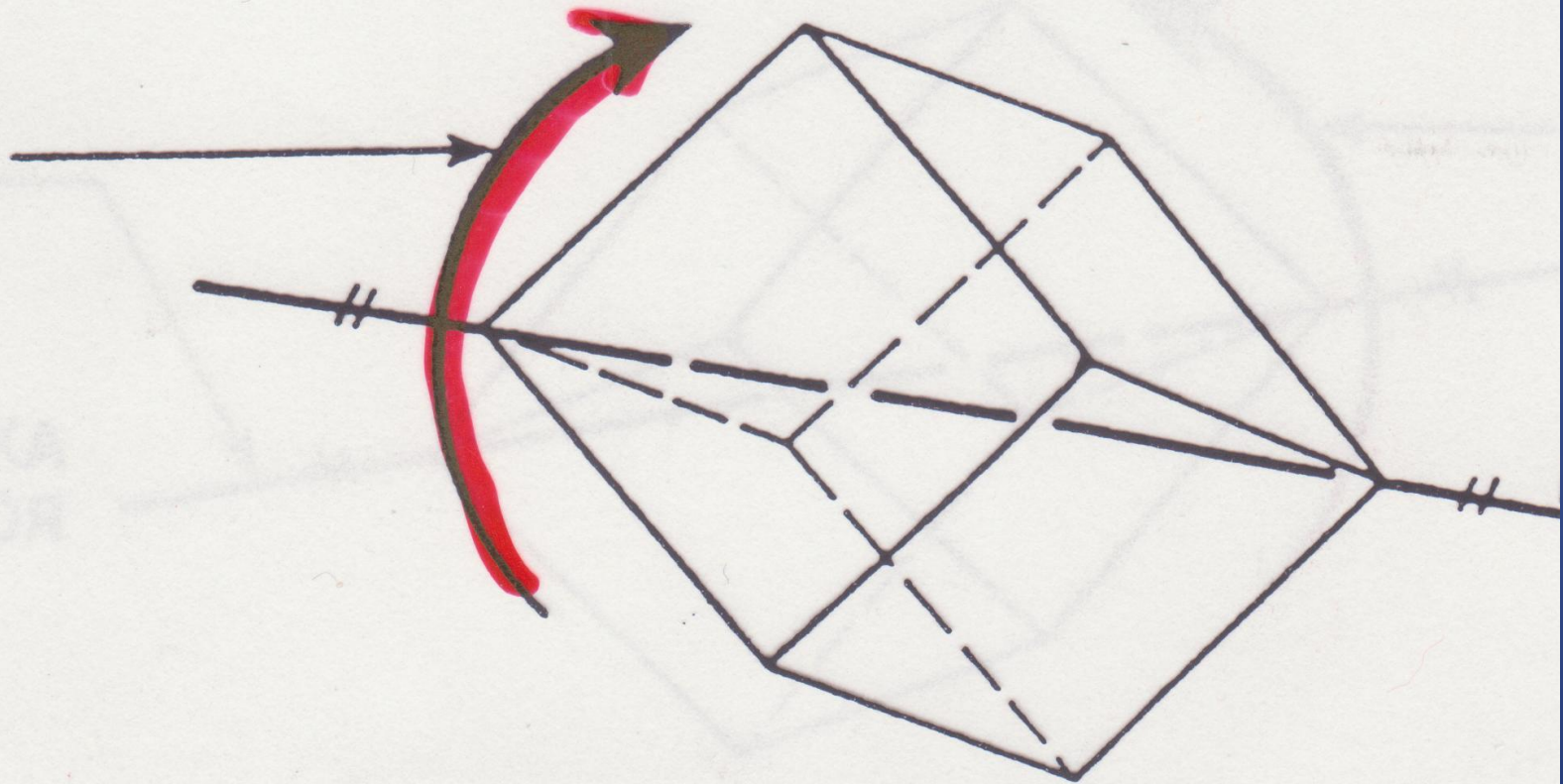
3. MISCELATORI A CORPO FISSO PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

- A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE.
- CON PALA SIGMOIDALE
- PLANETARIO
- A COCLEA

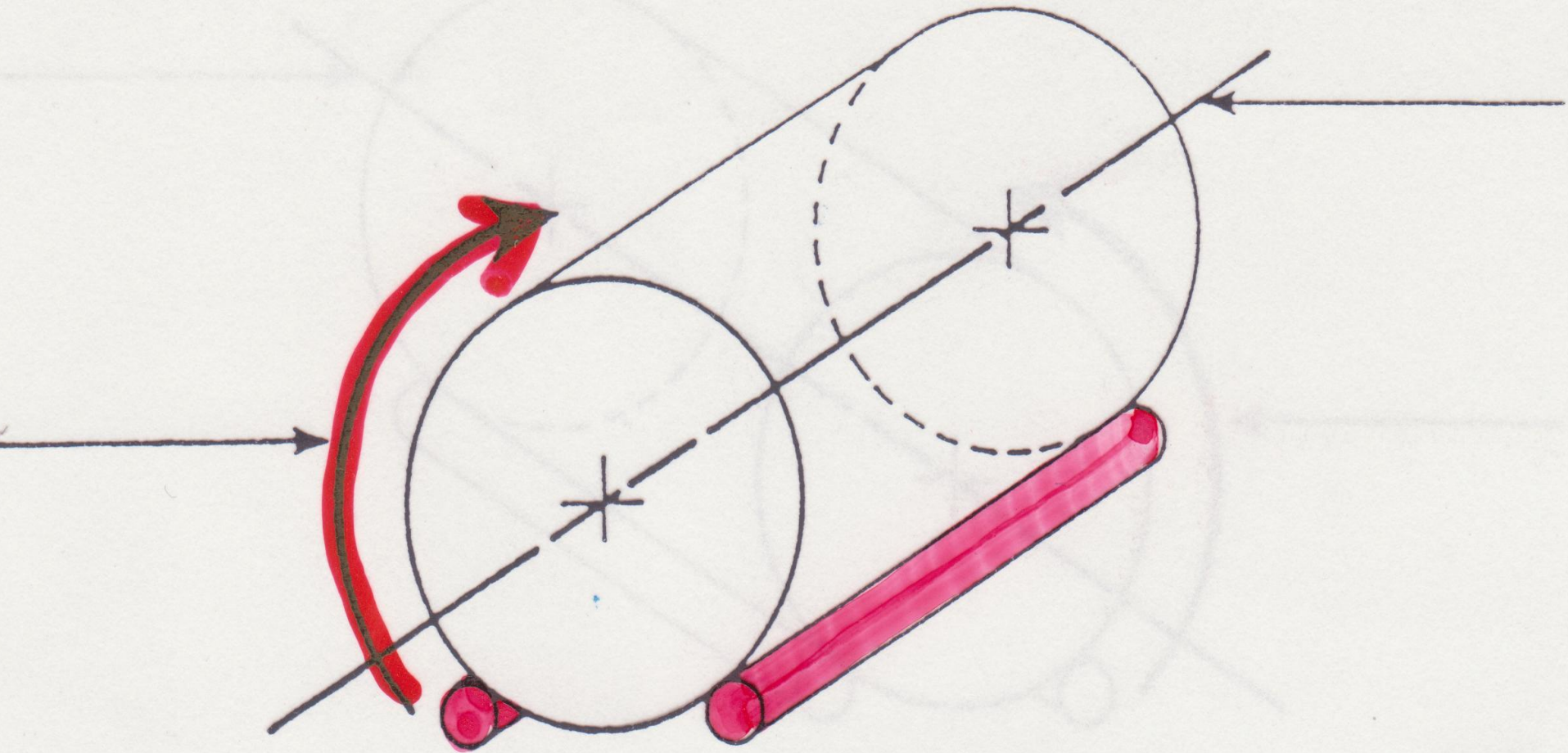
4. GRANULATORI AD ALTA VELOCITÀ (CORPO FISSO, CON PALA ROTANTE E CHOPPER)

- ❖ A CILINDRO
- ❖ A SFERA

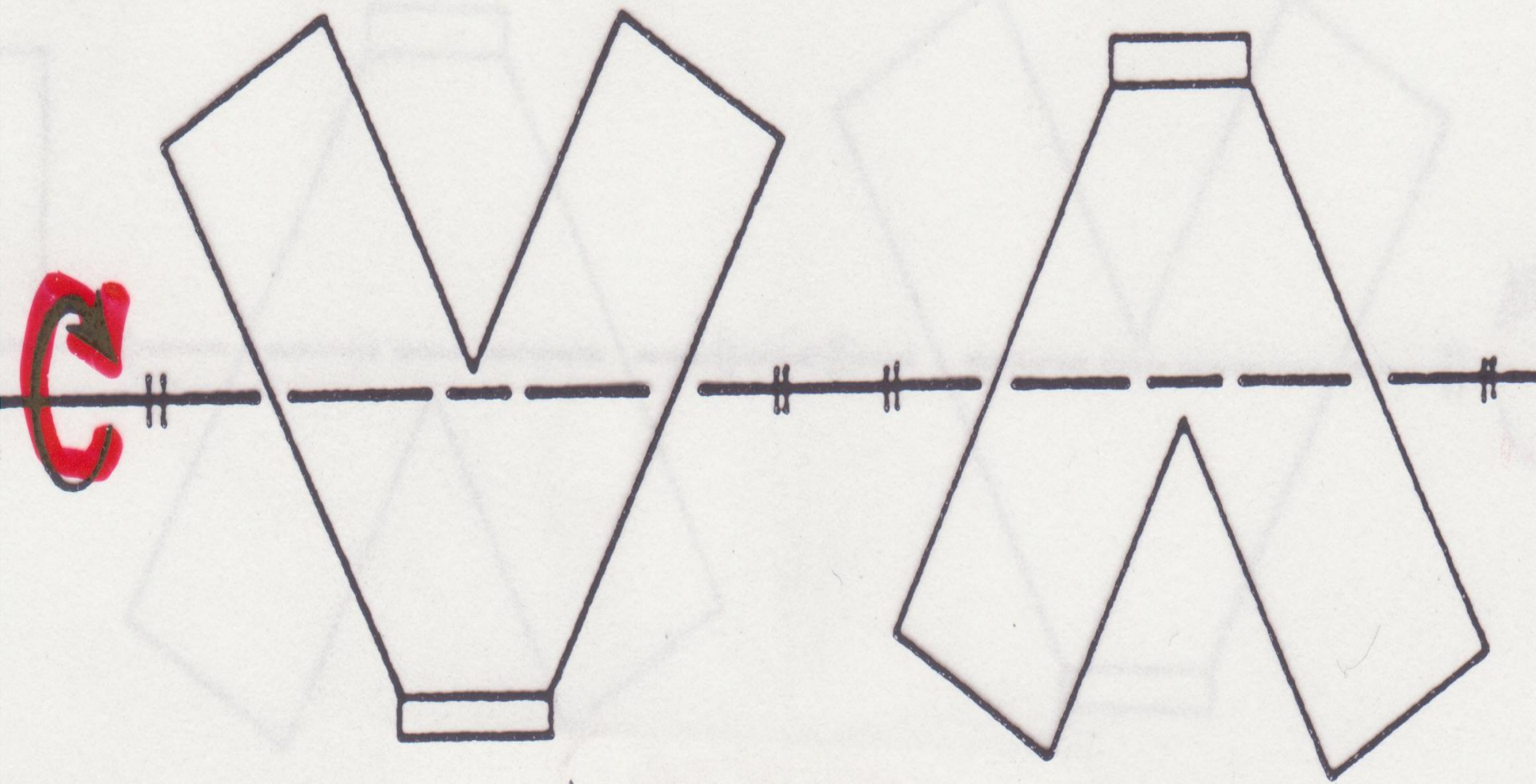
1. MISCELATORI A CORPO ROTANTE, SENZA ELEMENTI ROTANTI



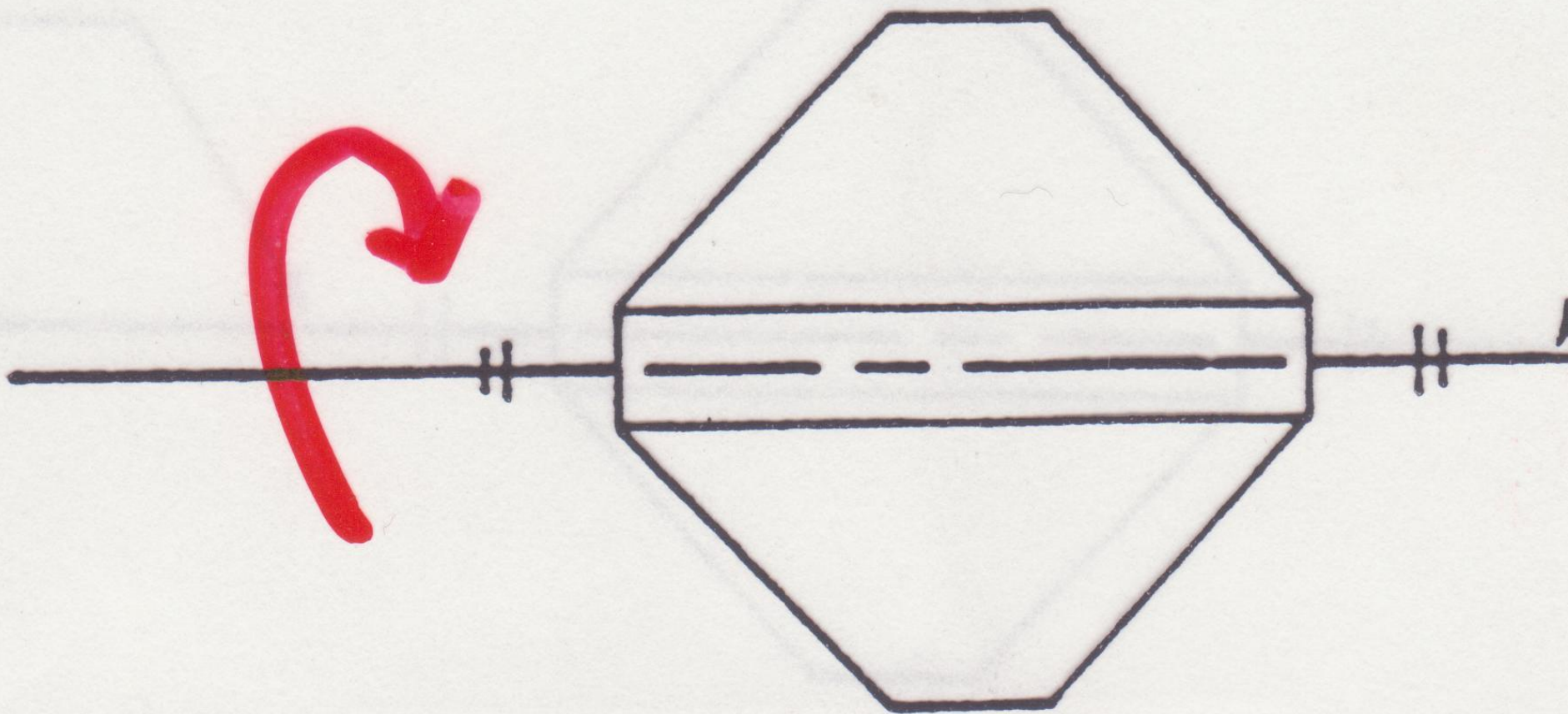
A CUBO



A CILINDRO

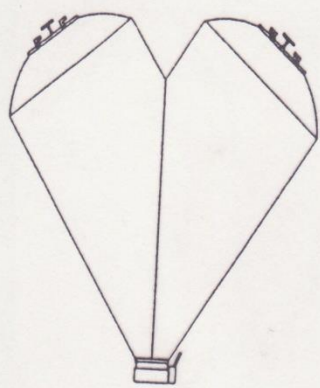


A V

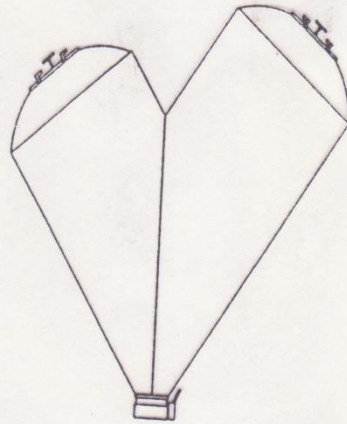


A DOPPIO CONO

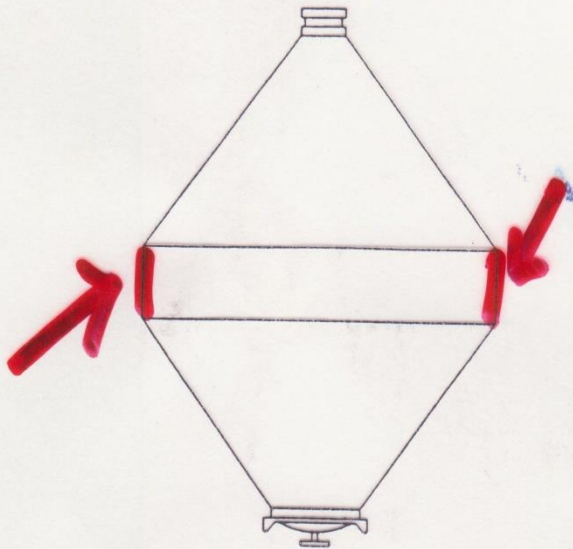
I PIU UTILIZZATI: A V E DOPPIO CONO (NORMALE E TRASVERSO)



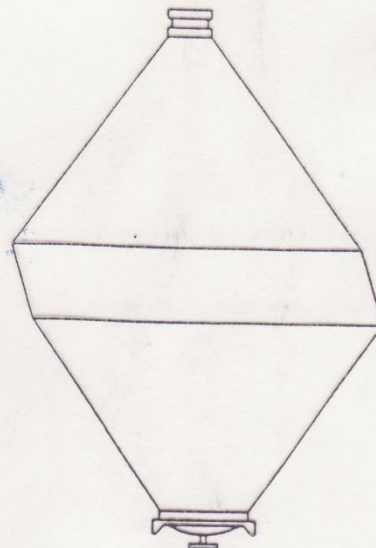
(a)



(b)



(a)

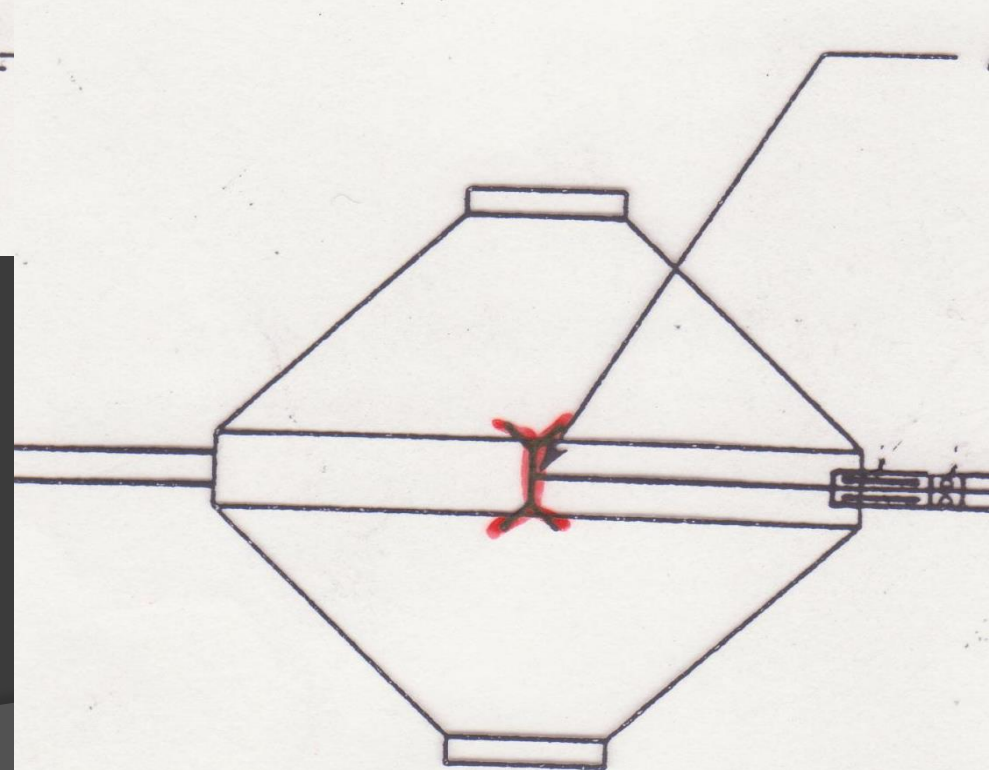
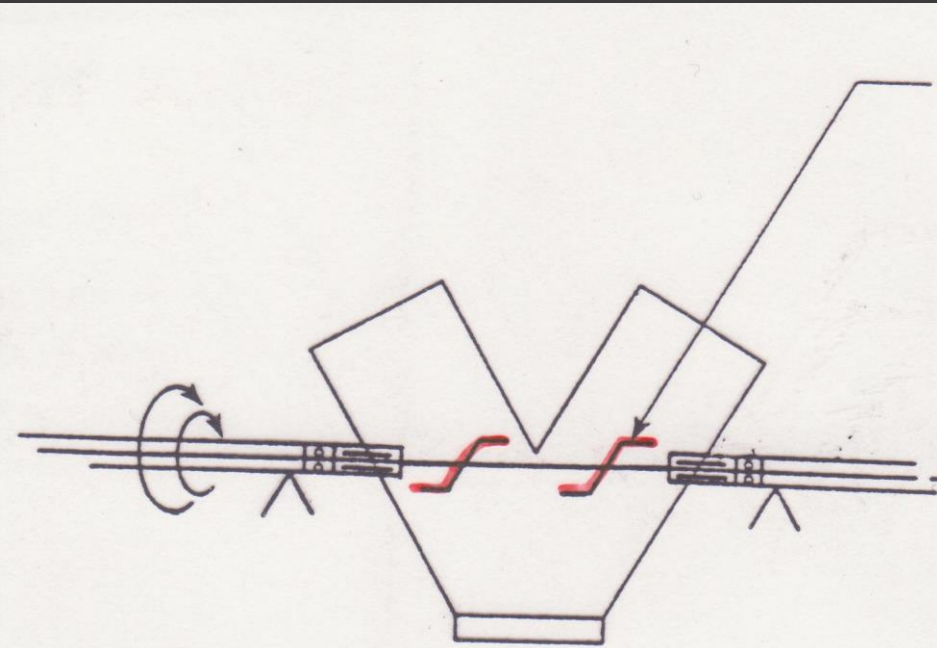


(b)

- LA MISCELAZIONE DOVUTA AL ROTOLAMENTO
- VOLUME RIEMPIMENTO 50-60%
- VELOCITÀ DI ROTAZIONE (VELOCITÀ CRITICA)
- POLVERI FRIABILI (ATTRITO RIDOTTO)
- DENSITÀ E DISTRIBUZIONE NON DIVERSE
- PER FARMACI A BASSE DOSI (DILUIZIONI IN SERIE)

2. MISCELATORI A CORPO ROTANTE PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI (300-1200 rpm)

**ELEVATE FORZE DI
TAGLIO**



- DENSITÀ E DISTRIBUZIONE DIVERSE
- NON NECESSARIE LE DILUIZIONI
- UTILIZZO PER GRANULAZIONE AD UMIDO

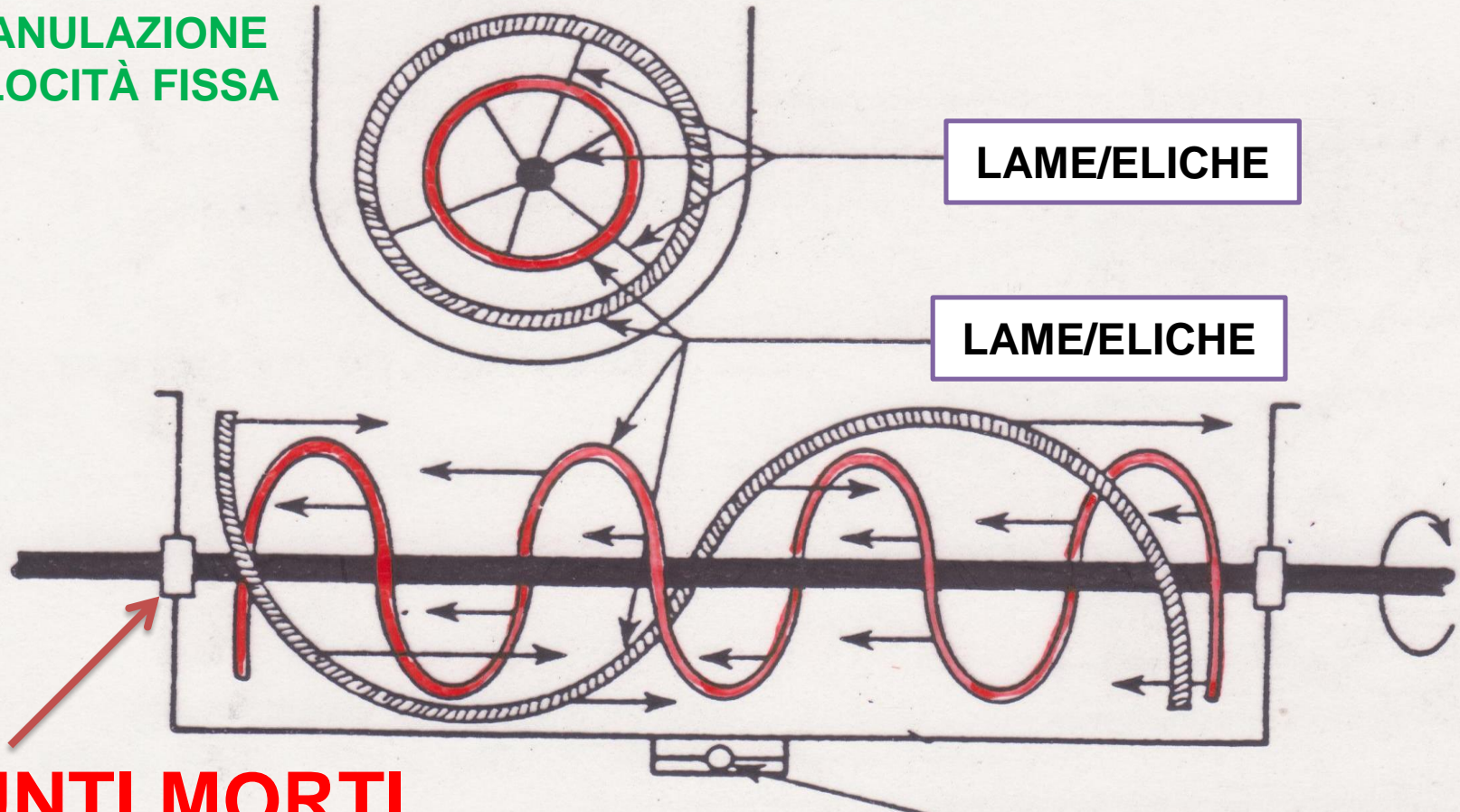
3. MISCELATORI A CORPO FISSO PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

MISCELATORE A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE

- MIX SOLIDO-SOLIDO
- GRANULAZIONE
- VELOCITÀ FISSA

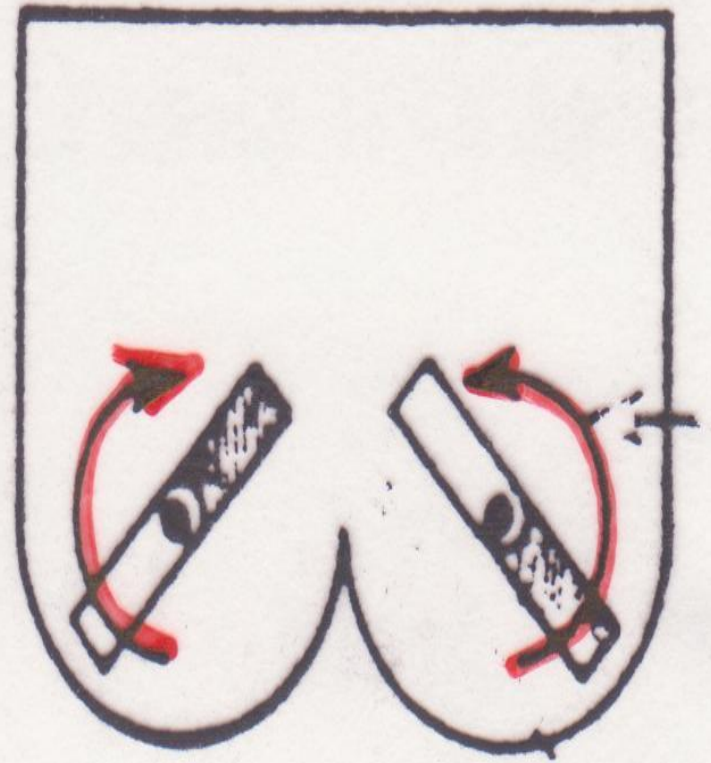
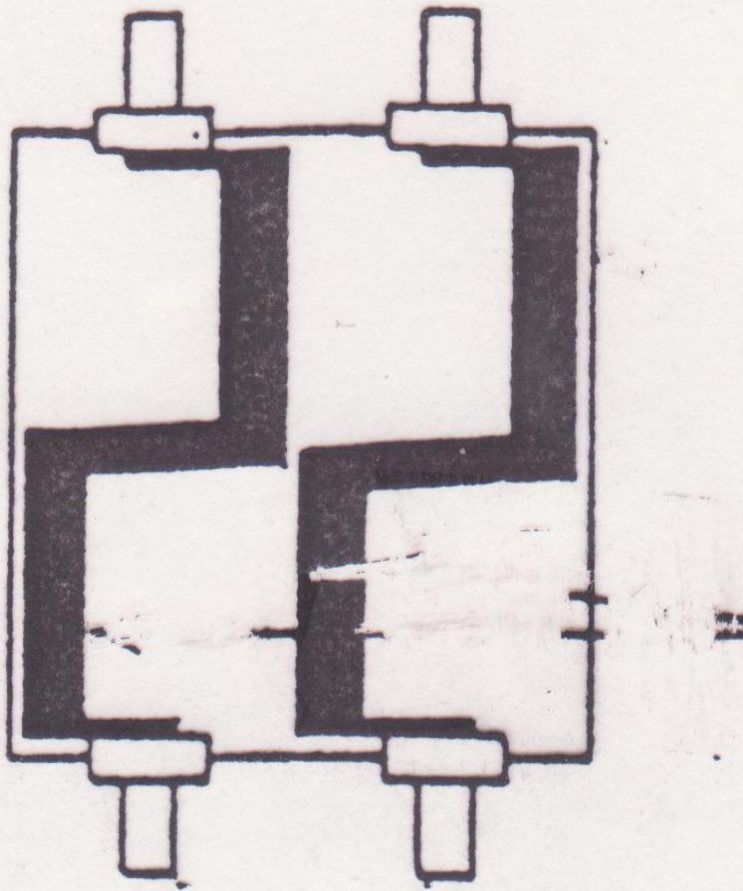
LAME/ELICHE

LAME/ELICHE

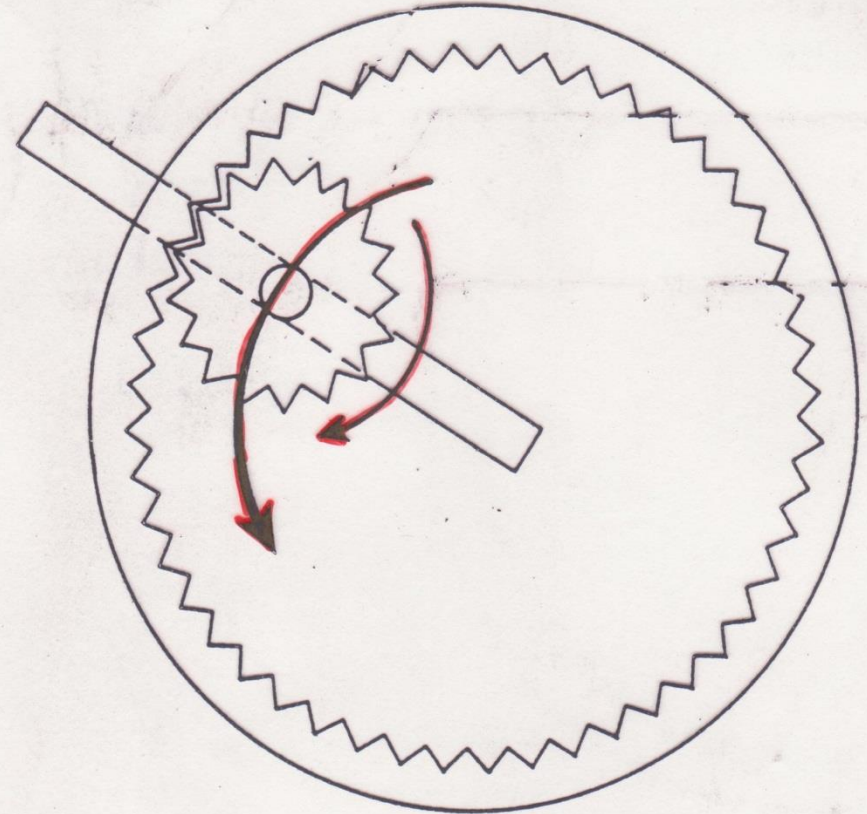
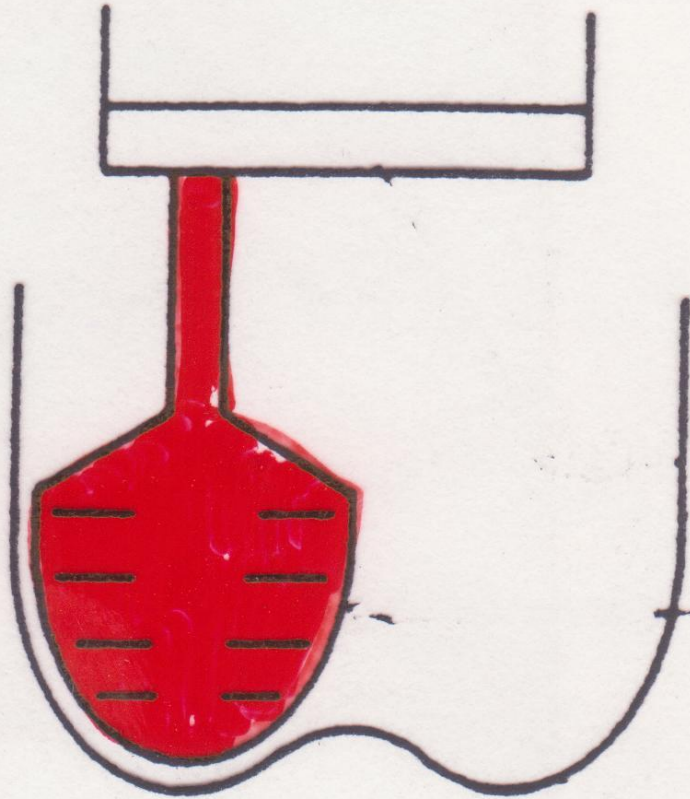


PUNTI MORTI

MISCELATORE SIGMOIDALE



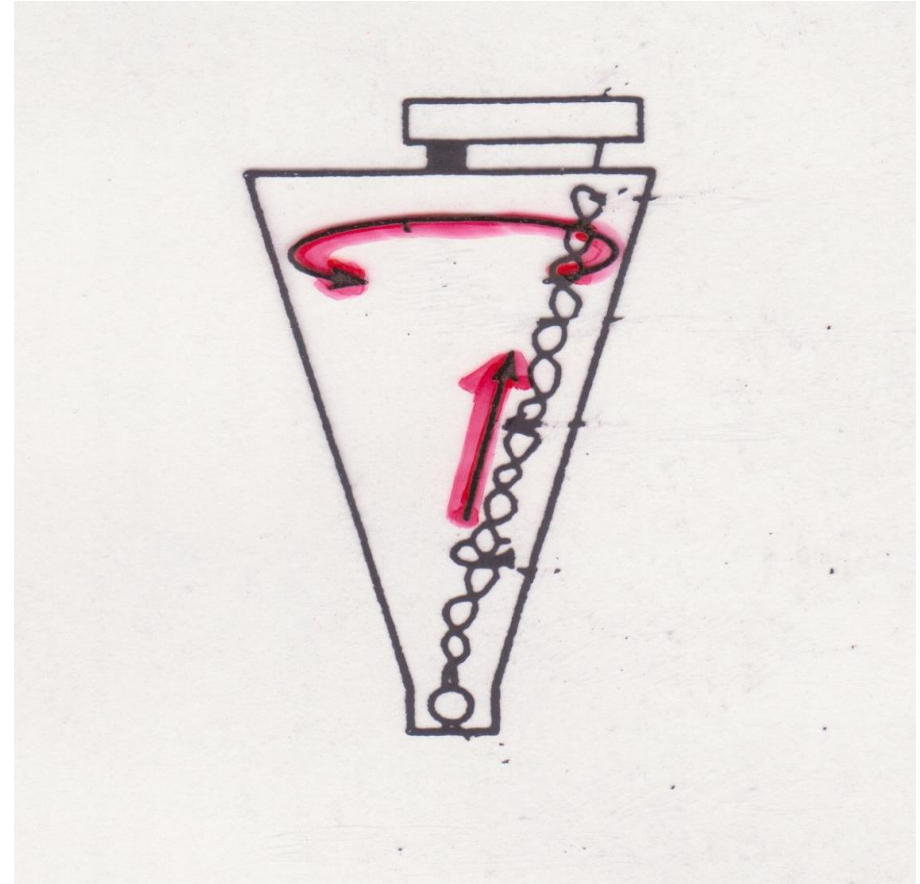
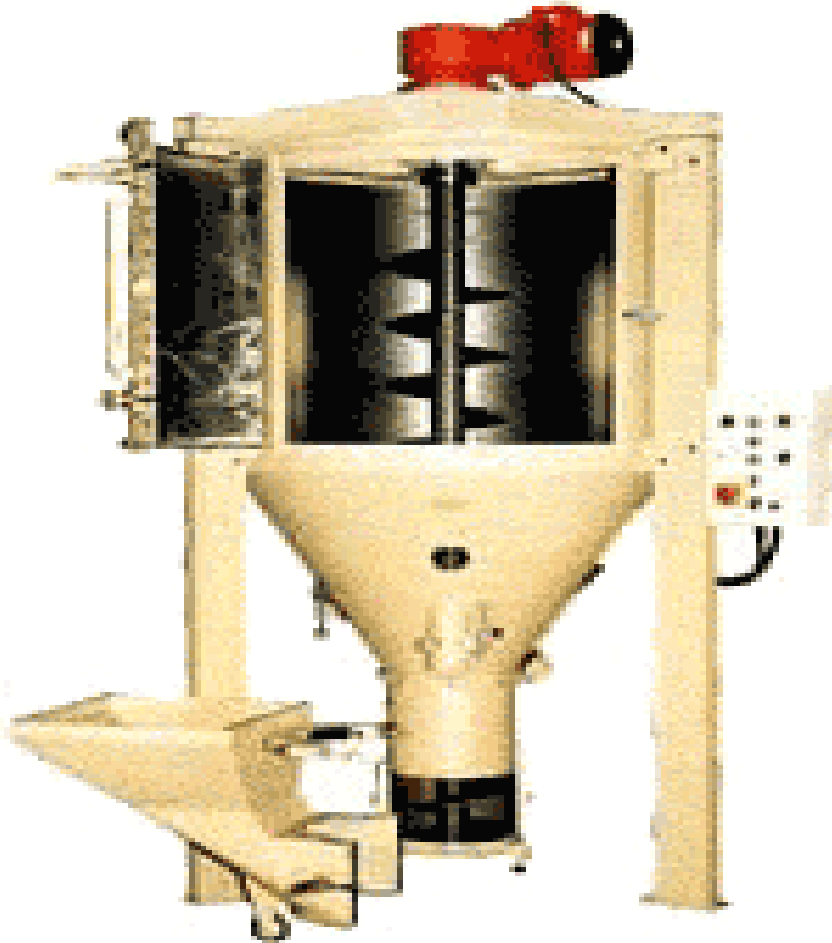
MISCELATORE PLANETARIO



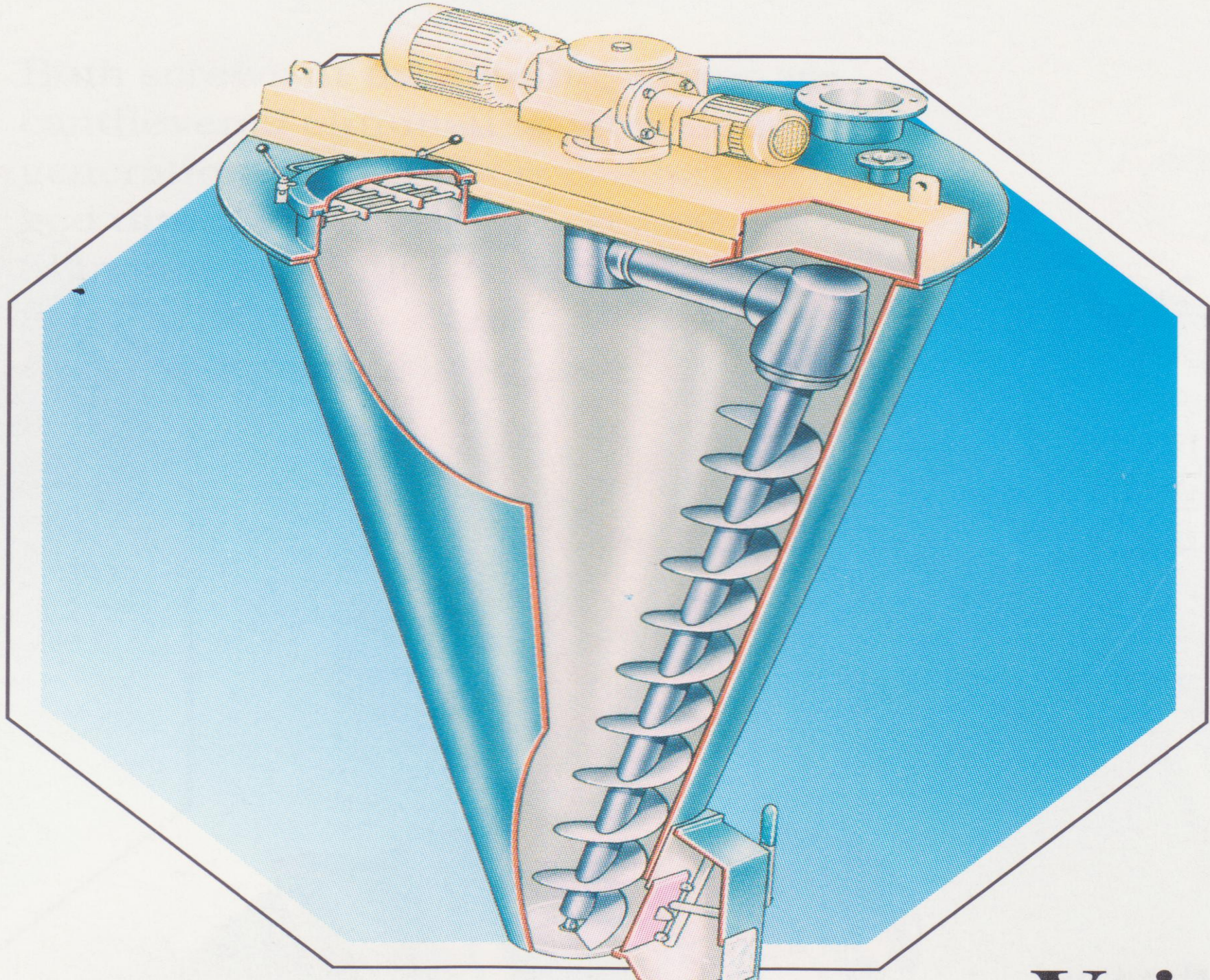
**VELOCITÀ REGOLABILE (MISCELAZIONE E/O
GRANULAZIONE)**

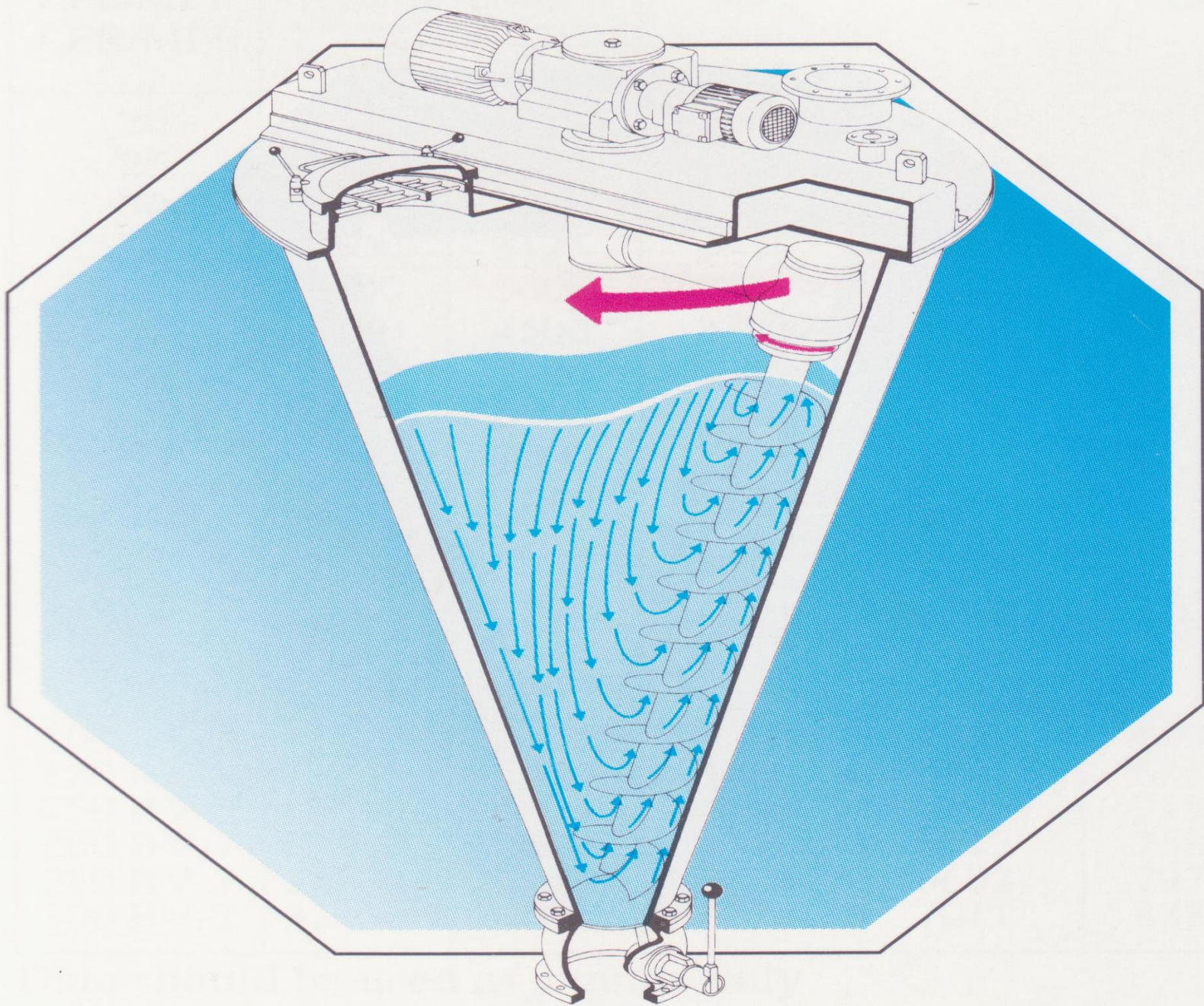


MISCELATORE A COCLEA



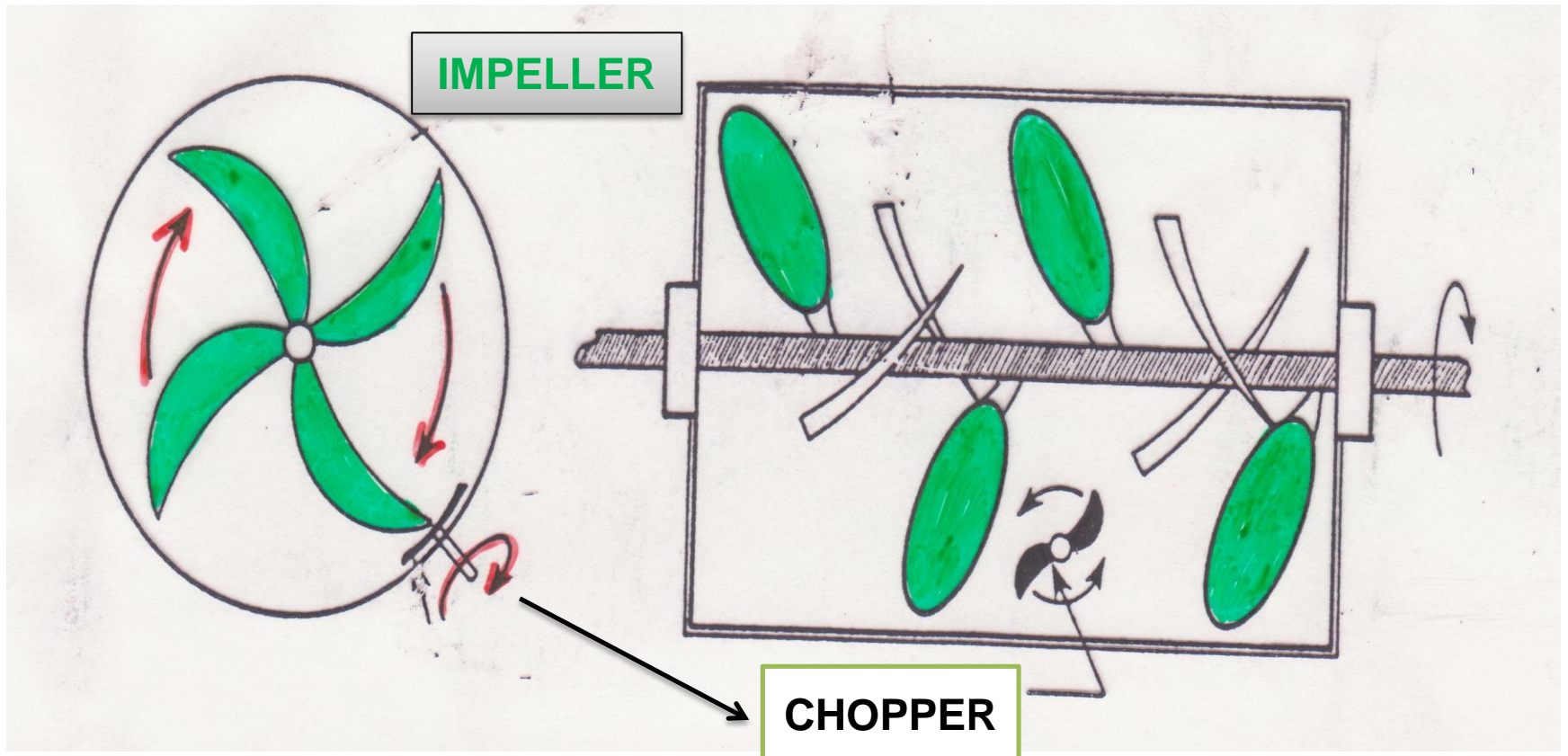
- **VELOCITÀ REGOLABILE**
- **L'AZIONE MISCELANTE È INDIPENDENTE DAL CARICO**





4. GRANULATORI AD ALTA VELOCITÀ (CORPO FISSO, CON PALA ROTANTE E CHOPPER)

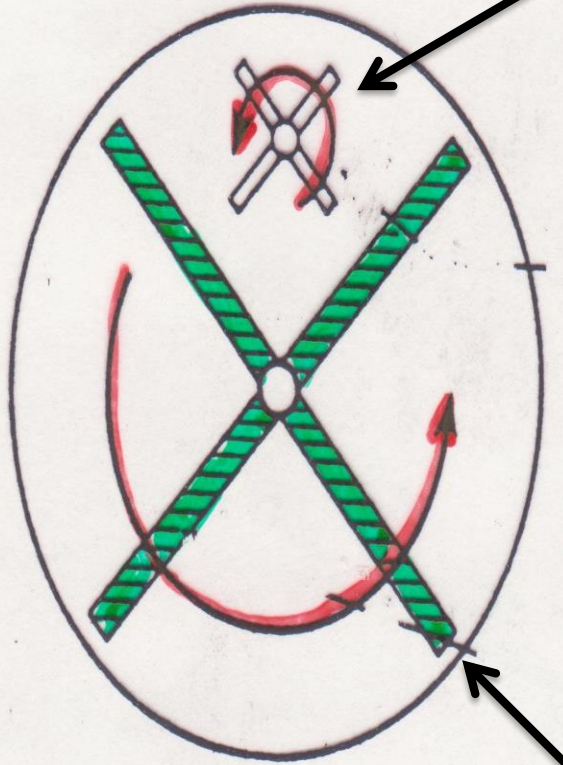
A CILINDRO



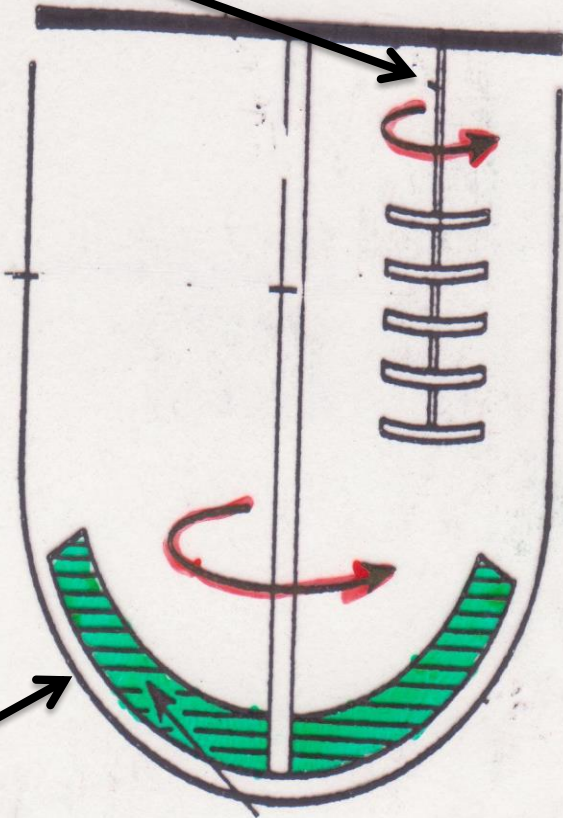
MISCELAZIONE RAPIDA (SOLIDO-LIQUIDO IN 6-10 MIN)

A SFERA

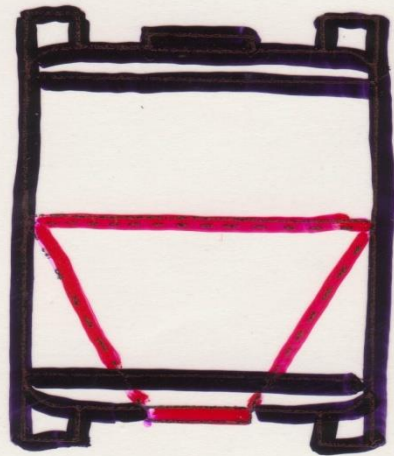
CHOPPER



IMPELLER



MISCELATORI BIN/TUMBLER



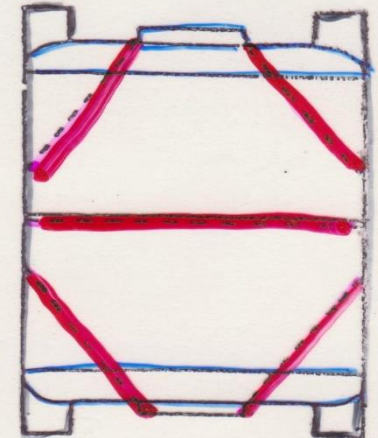
STANDARD



DEFLETTORI

CON BAFFLES RAC-
CORDATI PER INTEN-
SIFICARE LA MISCE-
ZIONE

BIN



DOPPIO CONO
INTERNO

DERIVANO DAI MISCELATORI A CORPO FISSO/ROTANTE
SENZA ELEMENTI ROTANTI PER MOTIVI TECNOLOGICI

SONO IMPLEMENTATI NEL TUMBLER

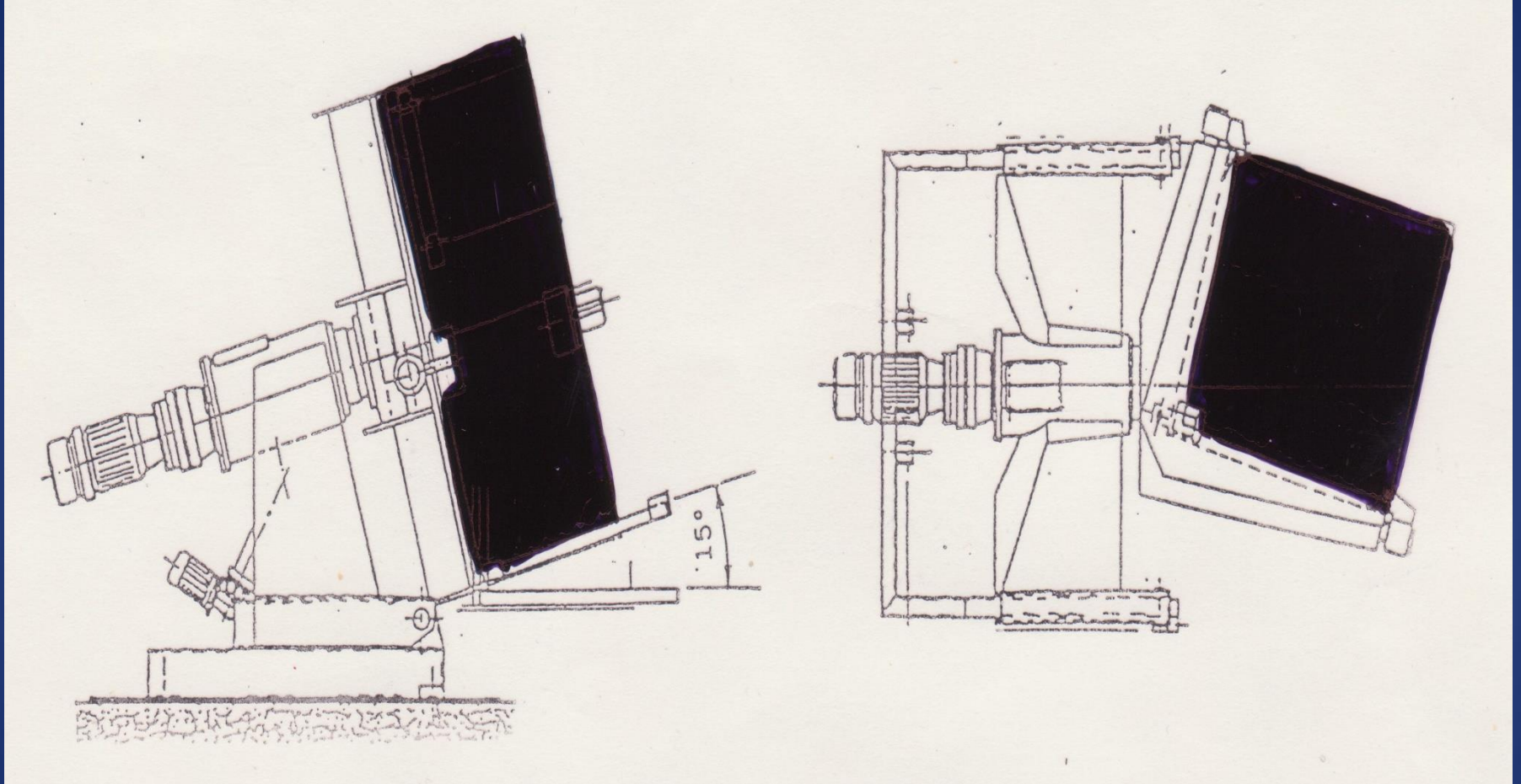
A large industrial stainless steel grinding machine is the central focus. It has a cylindrical upper section and a larger lower section. A yellow corrugated hose is connected to the side of the lower section. To the right, a stainless steel hopper is positioned to receive material from the machine. The entire setup is supported by a metal frame. Labels with arrows point to specific parts of the machine.

**CAMERA DI
MACINAZIONE**

SCARICO

BIN

TUMBLER



**INCREMENTANO LA CAPACITÀ DI
MISCELAZIONE**

DETERMINAZIONE DEL GRADO DI MISCELAZIONE

1. CAMPIONAMENTO (NUMERO DI CAMPIONI NON MINORE DI 20) A TEMPI E VELOCITÀ DIVERSI
2. DETERMINAZIONE QUANTITATIVA DEL PRINCIPIO ATTIVO
3. CALCOLO DELLA MEDIA ARITMETICA E DEVIAZIONE STANDART

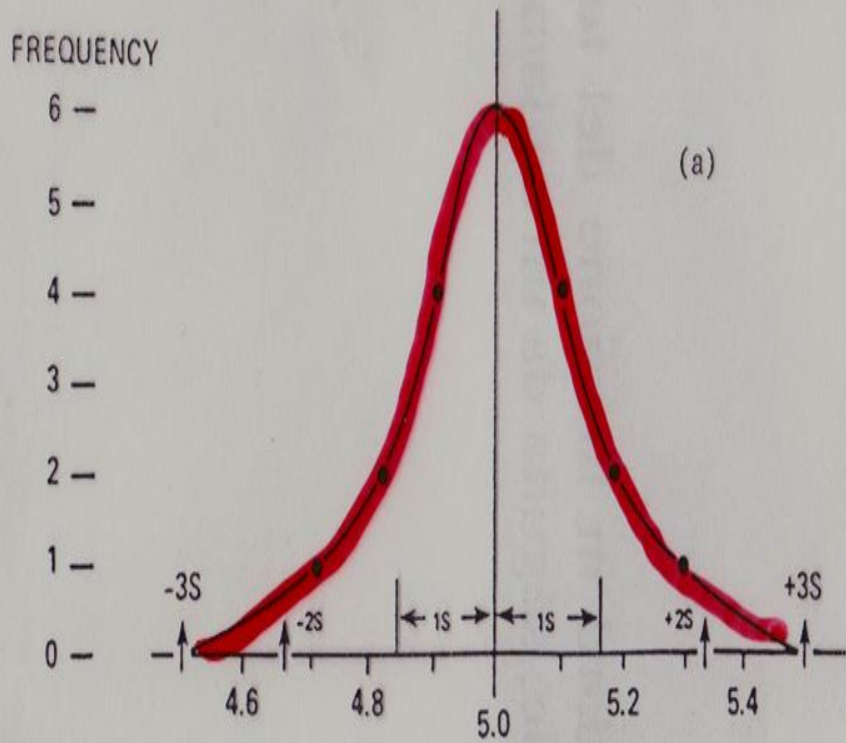
$$\bar{Y} = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i}{n}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}{n-1}}$$

ESEMPIO

CAMPIONE n°	DOPO 5 min DI MISCELAZIONE	DOPO 10 min DI MISCELAZIONE
1	4.9	5.2
2	5.1	5
3	5.1	5
4	5.1	5.1
5	4.8	5
6	4.9	4.9
7	5.3	5.1
8	5	5
9	5.2	5
10	4.9	5
11	4.9	4.9
12	4.7	4.9
13	5.1	4.8
14	5	5
15	4.8	5.2
16	5	5.1
17	5	4.8
18	5	5.1
19	5.2	4.9
20	5	5

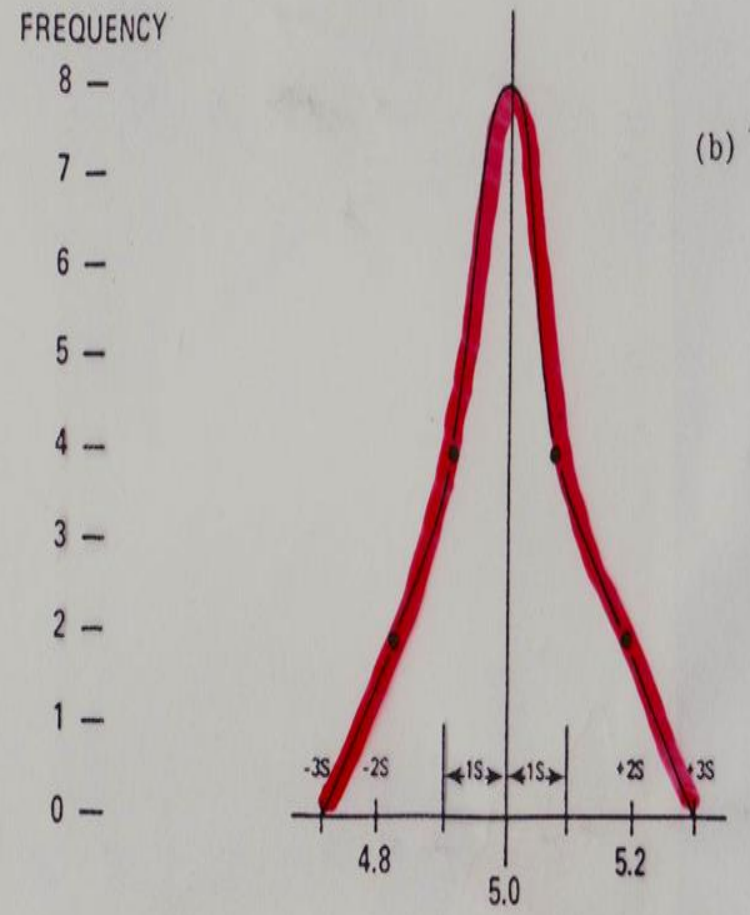
5-MINUTE MIX



(a)

ASSAY $n = 20$ SAMPLES
MEAN = $\bar{y} = 5.00$
STD. DEV. = $s = 0.149$

10-MINUTE MIX

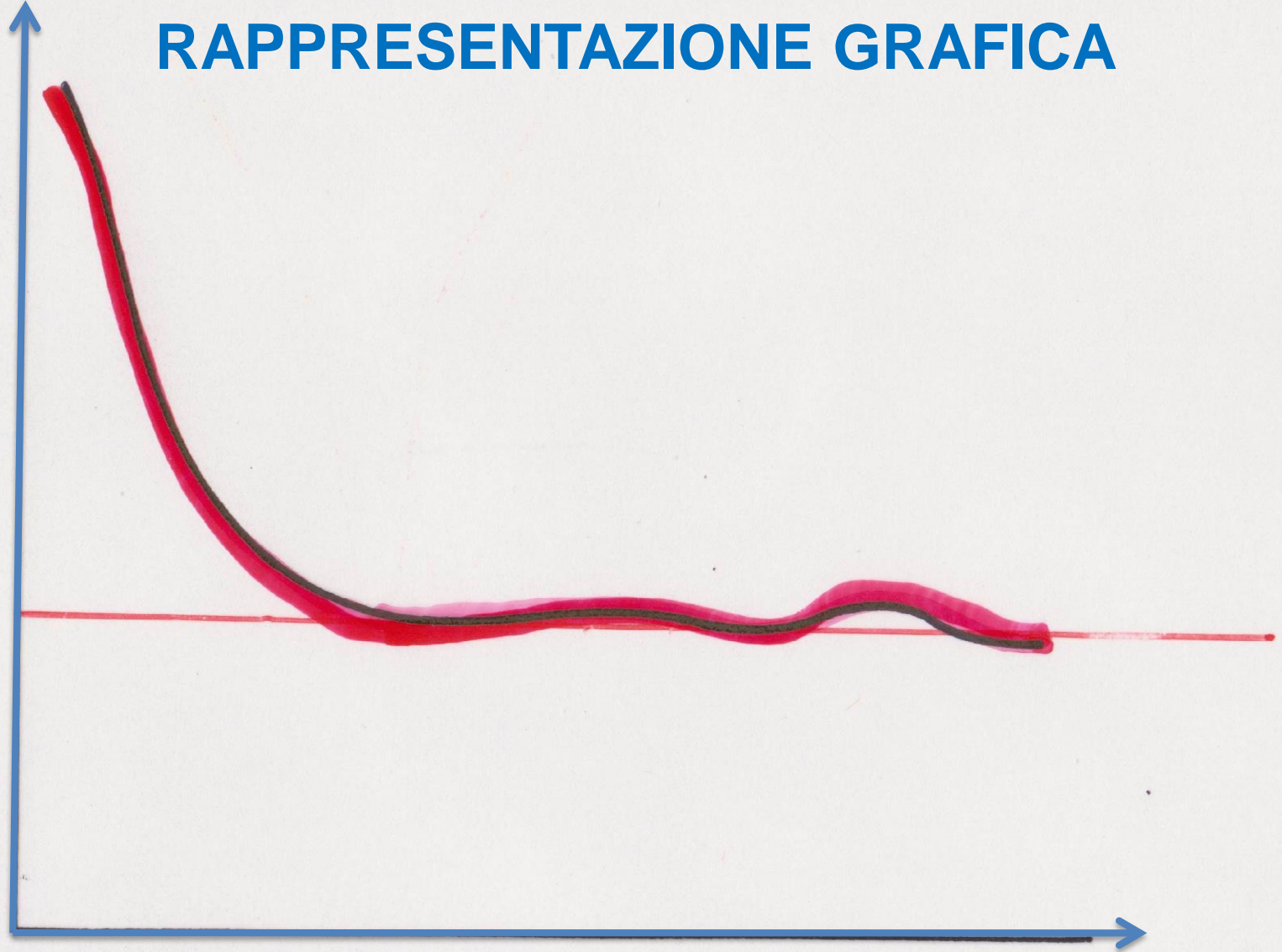


(b)

ASSAY $n = 20$ SAMPLES
MEAN = $\bar{y} = 5.00$
STD. DEV. = $s = 0.112$

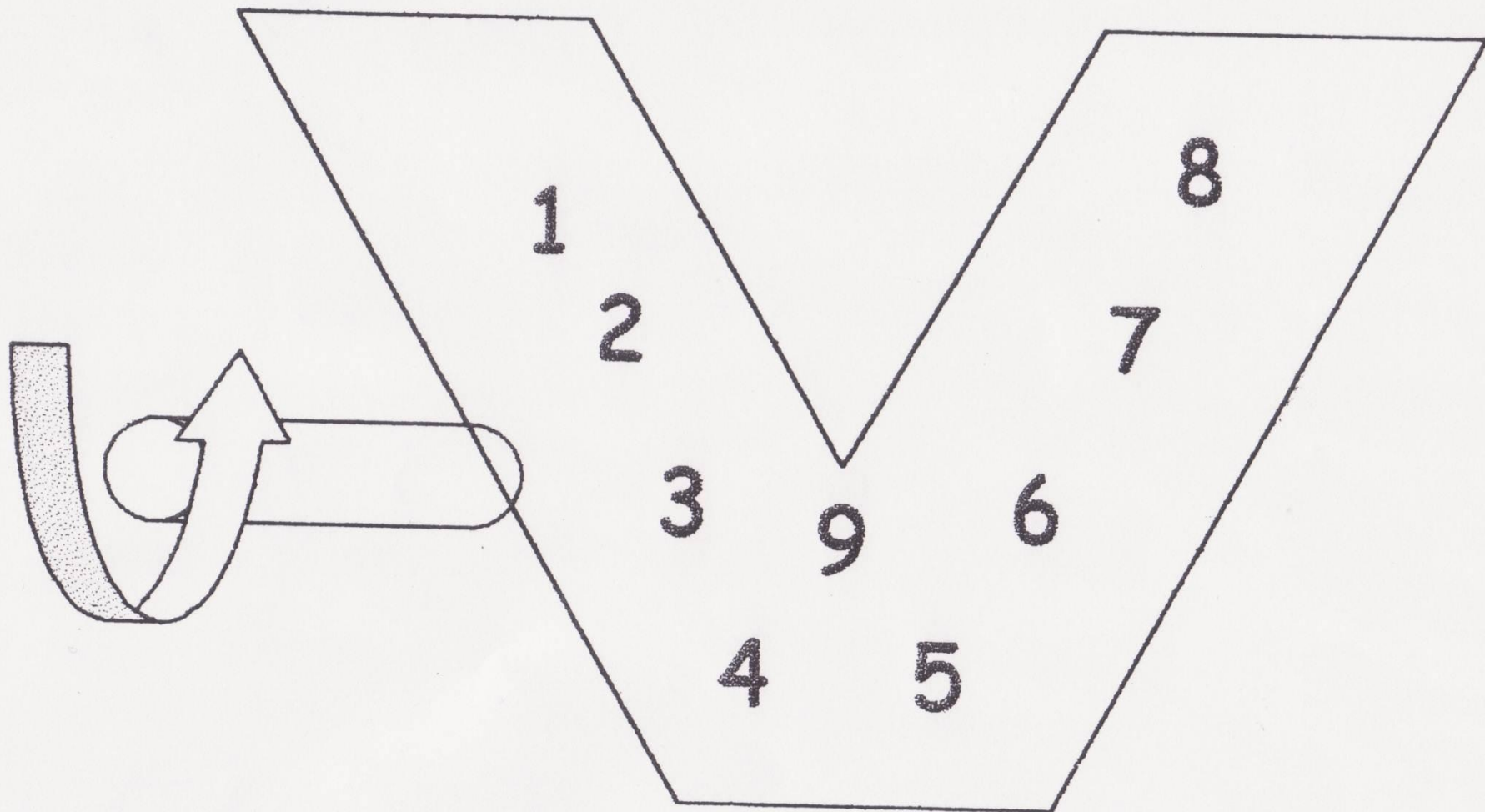
RAPPRESENTAZIONE GRAFICA

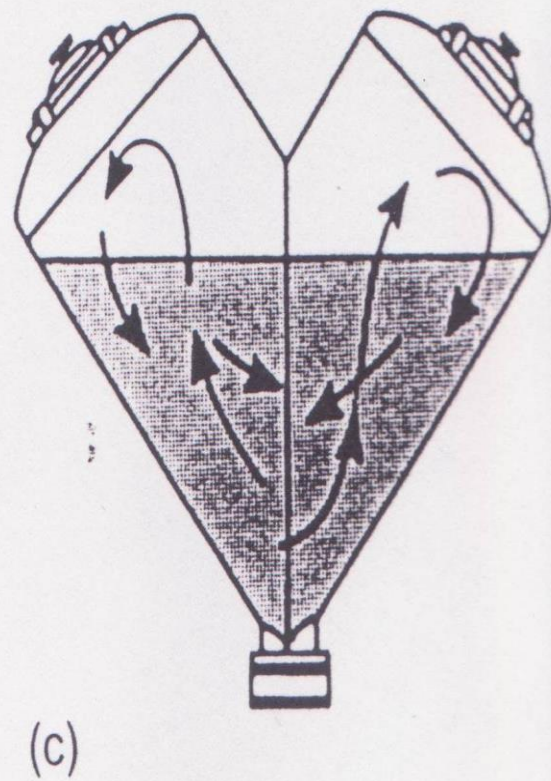
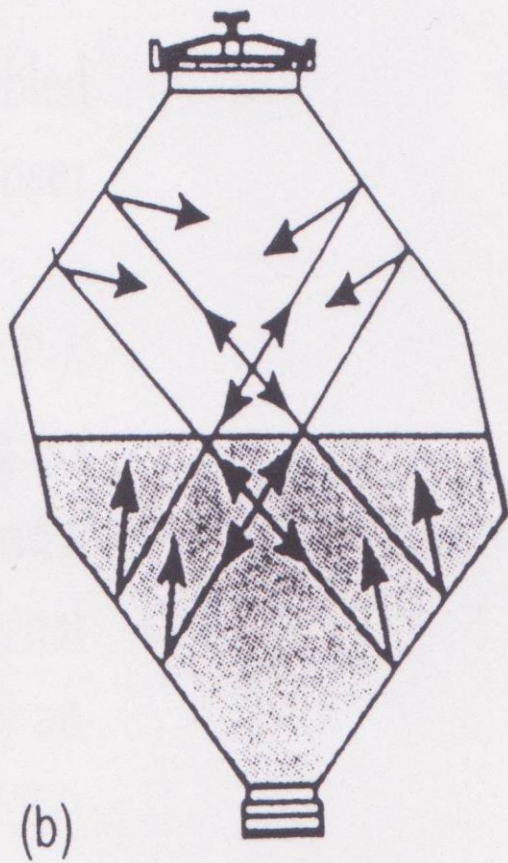
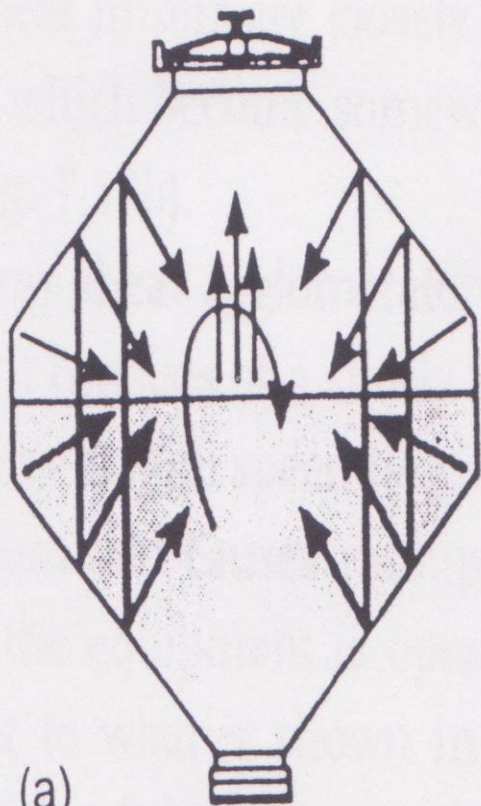
DEVIAZIONE STANDART



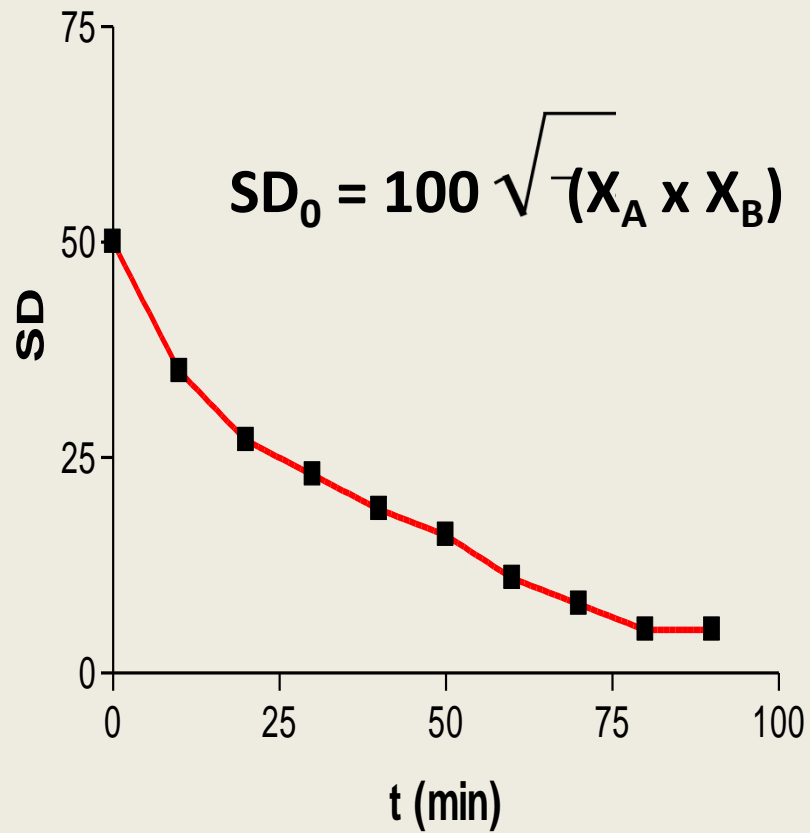
TEMPO O RPM

PUNTI DI CAMPIONAMENTO





MISCELAZIONE di 45 % A e 55 % B



Tempo (min)	SD	SD-SD ∞	SD-SD ∞ / SD0-SD ∞	ln (1-M)
0	50	45	1	0
10	35	30	0.66	-0.41
20	27	22	0.48	-0.73
30	23	18	0.40	-0.91
40	19	14	0.31	-1.17
50	16	11	0.24	-1.42
60	11	6	0.13	-2.04
70	8	3	0.06	-2.81
80	5	0		
90	5	0		

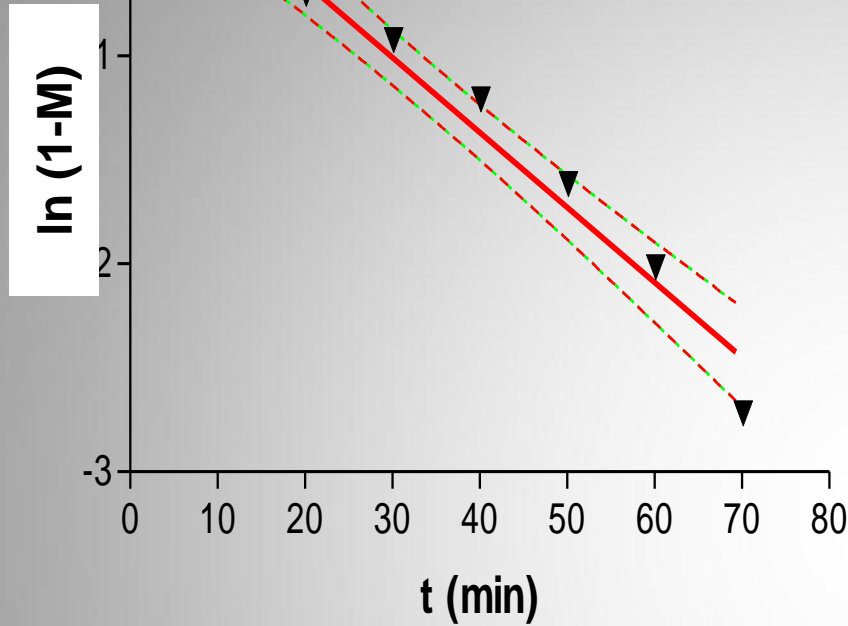
$$\ln(1-M) = -k t$$

1-M = grado di non-miscelazione

M = grado di miscelazione

k = costante di miscelazione

$$k = 0.03$$

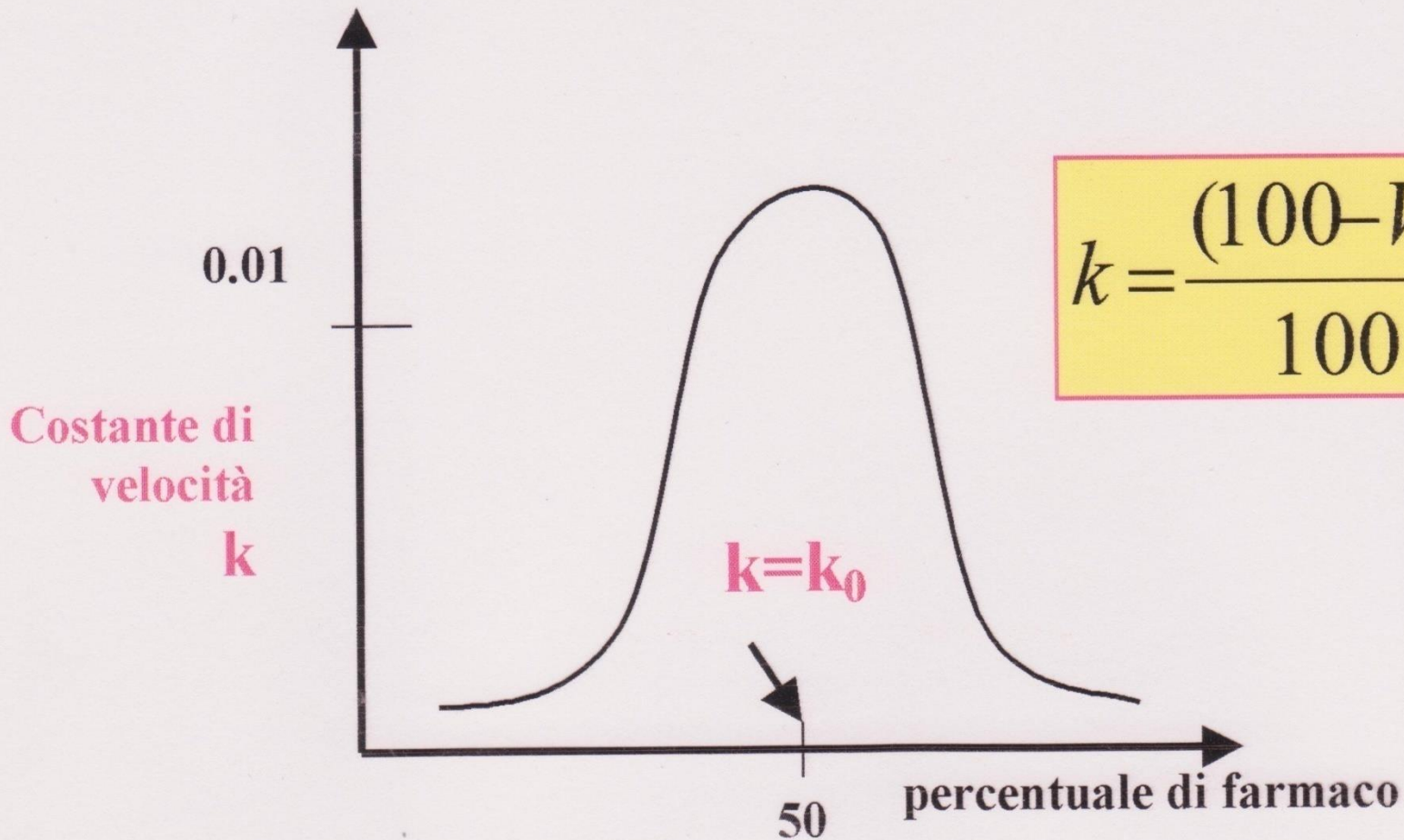


IL 95% e il 90 % di miscelazione sono frequentemente chiamati come punti finali di miscelazione, indicati con t_{95} e t_{90} .

Per 90% di miscelazione: $t_{90} = 2.3/k$

Per 95% di miscelazione: $t_{95} = 3.0/k$

Costante di velocità di miscelazione in funzione della composizione



V = Volume percentuale del componente maggioritario

ESEMPI:

• SE IN UNA MISCELA **40/60** $k=0.023 \text{ min}^{-1}$
A QUANTO EQUIVALE k PER UNA
MISCELA **30/70**?

$$0.023 = [(100-60)/100] * 2k_0 \rightarrow k_0 = 0.028 \text{ min}^{-1}$$

• QUINDI PER UNA MISCELA **30/70** SE $k_0 =$
0.028 min^{-1} $\rightarrow k = 0.017 \text{ min}^{-1}$

•SE IN UNA MISCELA **40/60** $k = 0.023 \text{ min}^{-1} \rightarrow$
 $K_0 = 0.029 \text{ min}^{-1}$

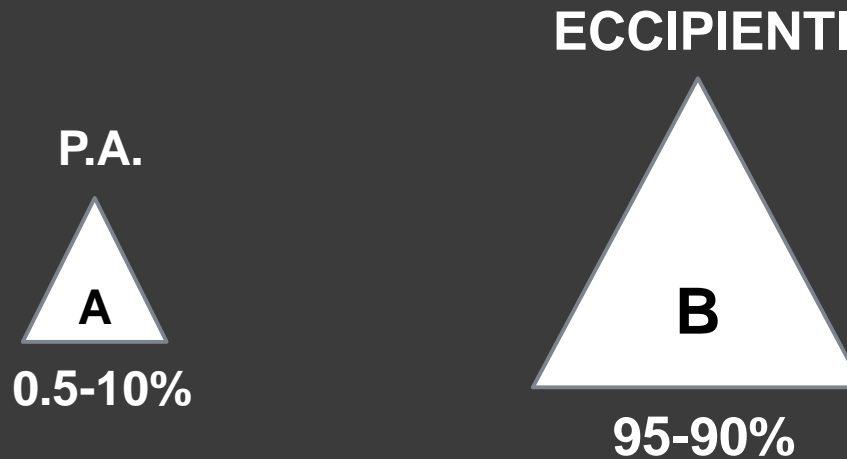
•SE IL RAPPORTO È **20/80** LA COSTANTE
SARÀ:

$$k_{20/80} = [(100-80)/100] 2 * 0.029 = 0.0116 \text{ min}^{-1}$$
$$t_{95} = 3/0.0116 = \underline{258 \text{ min}}$$

•PER UNA MISCELA **10/90**:

$$k_{10/90} = [(100-90)/100] 2 * 0.029 = 0.0058 \text{ min}^{-1}$$
$$t_{90} = 2.3/0.0058 = \underline{396 \text{ min}}$$

PREMISCELAZIONE



• PER UNA MISCELA **10/90**:

$$k_{10/90} = [(100-90)/100] 2 * 0.029 = 0.0058 \text{ min}^{-1}$$

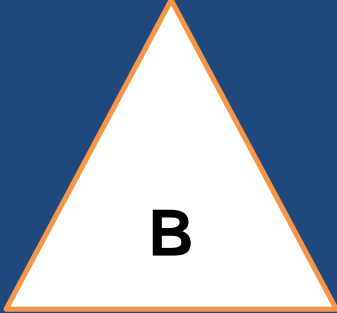
$$t_{90} = 2.3 / 0.0058 = \underline{\underline{396 \text{ min}}}$$

PREMISCELAZIONE

ECCIPIENTI

P.A.

0.5-10%


95-90%

$(10pA+10pB) = 50/50 \quad k=k_0=0.029 \text{ min}^{-1}$

$t_{95} = 3/0.029 = 103 \text{ min}$

GRADO DI MISCELAZIONE

$0.95*0.95=0.90$

\downarrow
 $20p(A+B) + 80pB = 20/80 \quad k=0.0116 \text{ min}^{-1}$

$t_{95} = 3/0.0116 = 258 \text{ min}$

$t_{\text{mix}} = 258+103 = 361 \text{ min}$ (CON LA PREMISCELAZIONE)

IN ASSENZA DI PREMISCELAZIONE 396 min!!!!

SAGGI TECNOLOGICI: UNIFORMITÀ DI MASSA DELLE FORME FARMACEUTICHE A DOSE UNICA. F.U. XII pag 357.

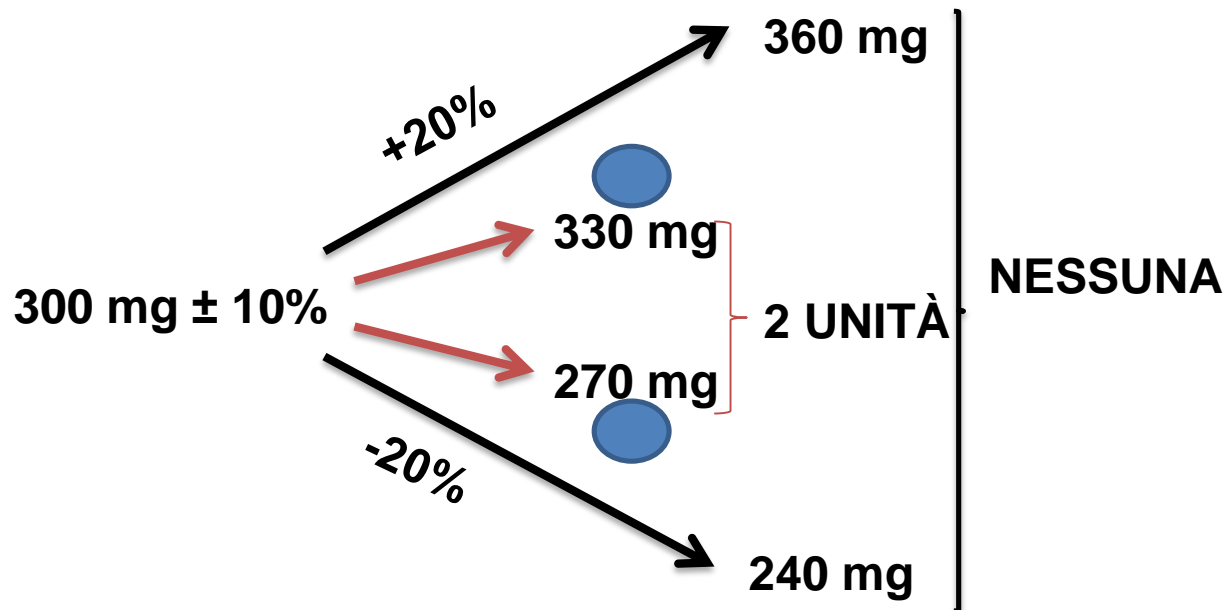
Forma farmaceutica	Massa media	Deviazione percentuale
Comprese (non rivestite e rivestite con film)	80 mg o meno	10
	Più di 80 mg e meno di 250 mg	7,5
	250 mg o più	5
Capsule, granulati (non rivestiti, a dose unica) e <u>polveri</u> (a dose unica)	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5
<u>Polveri per preparazioni per uso parenterale (*)</u> (a dose unica)	Più di 40 mg	10
Supposte ed ovuli	Qualsiasi massa	5
	Meno di 300 mg	10
<u>Polveri per colliri e polveri per bagni oculari</u> (a dose unica)	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).

ESEMPIO:

PESARE SINGOLARMENTE 20 unità DA UNO STESSO LOTTO

NON PIU' DI 2 POSSONO PRESENTARE UNO SCARTO
RISPETTO ALLA MEDIA RIPORTATA NELLA TABELLA
E NESSUNA UNO SCARTO MAGGIORE DEL DOPPIO
!!!!



UNIFORMITÀ DI CONTENUTO
DELLE FORME
FARMACEUTICHE A DOSE
UNICA



DOSE \pm 15%
SCARTO MASSIMO

