

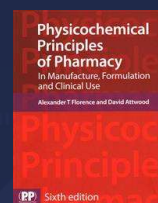


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

INCOMPATIBILITA' FISICO-CHIMICHE DELLE FORMULAZIONI

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

11/11/2025



Physicochemical Principles of Pharmacy, 6th ed., edited by A.T. Florence and D. Attwood, Pharmaceutical Press, London (2016) **Cap. 11**

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UnitS

OBBIETTIVI FORMATIVI DELLA LEZIONE

Al termine della lezione, lo studente deve essere in grado di:

- Descrivere come le variazioni di pH possano portare a precipitazioni e variazioni di biodisponibilità.
- Ragionare sull'importanza degli effetti di diluizione in vitro e in vivo di una formulazione (e.g., ma non solo, parenterale).
- Contestualizzare i fenomeni di chelazione e complessazione sull'effetto biologico dei farmaci e presentare alcuni esempi (ad esempio, ma non solo, tetracicline, ciclodestrine).
- Definire il fenomeno dell'adsorbimento e come questo influenza la biodisponibilità
- Presentare esempi concreti di interazioni formulazione – contenitore (ad esempio, ma non solo, legame proteico, adsorbimento al confezionamento).



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UnitS

OBBIETTIVI FORMATIVI DELLA LEZIONE

L'incompatibilità è una condizione di contrasto o inconciliabilità tra due o più cose.

Nell'ambito formulativo, Le incompatibilità si verificano quando le sostanze (e.g., attivo e eccipienti, ma non solo) interagendo tra loro hanno un'azione antagonista.



3

<https://www.comecaneigatti.com/>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



INCOMPATIBILITÀ E FORMULAZIONE

- Cambiamento del pH
- Cambiamento del solvente
- Interazione catione-anione
- Cambiamento della
 - forza ionica ("salt-in" e "salt-out")
- Presenza di agenti complessanti

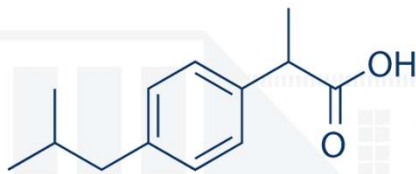
4

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



EFFETTO DELLA VARIAZIONE DEL PH

Ibuprofene



$pK_a = 4.9$



$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right)$$

Farmaci acidi (e basici) possono produrre cambiamenti del pH nell'ambiente di dissoluzione, inducendo un autoprecipitazione

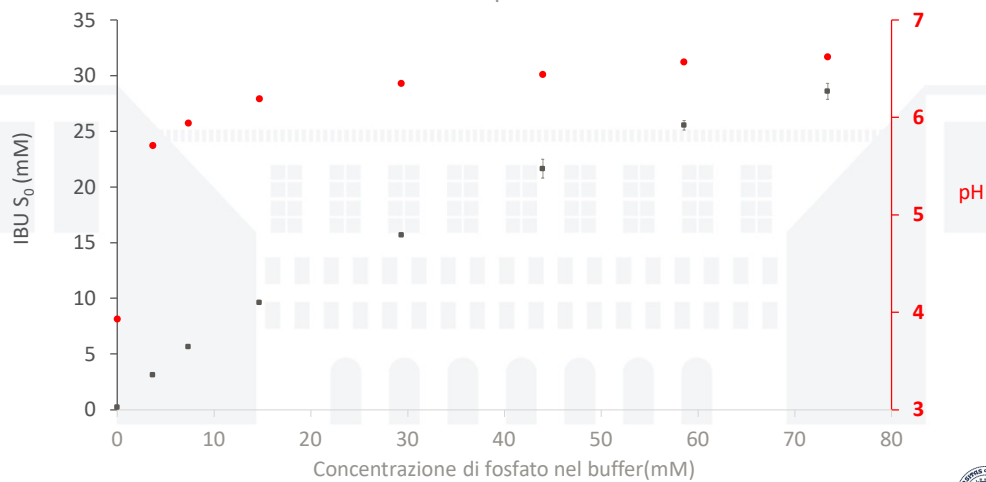
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>

5

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UnitS

EFFETTO PH DIMOSTRATO IN VITRO

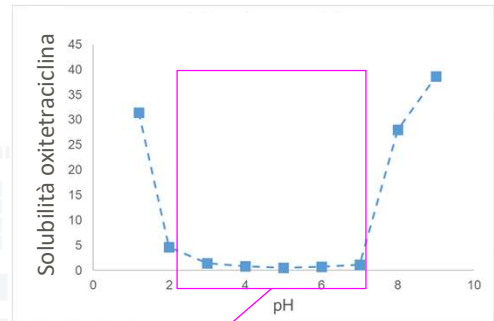
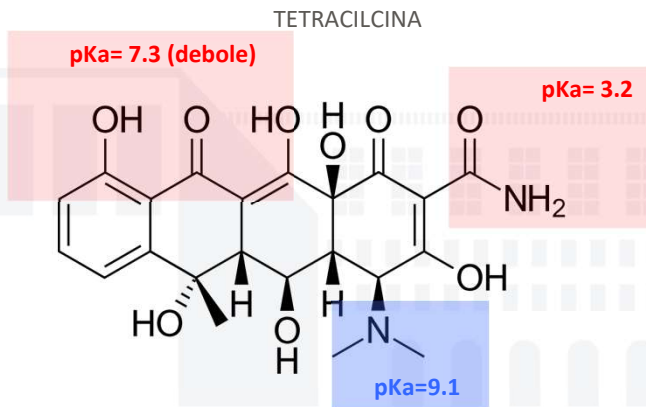
Forza ionica tampone vs solubilità IBU



6

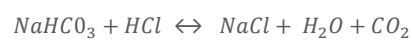
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UnitS

EFFETTO DEL PH NELLO STOMACO: NEUTRALIZZAZIONE ACIDO



Precipitazione

EFFETTO DEGLI ANTIACIDI E NEUTRALIZZAZIONE ACIDITÀ



$$pH = -\log[H^+]$$

4.4 g av $NaHCO_3$ neutralizzano circa 0.05 M di HCl (50 mEq., tabella 11.2)

Se il pH dello stomaco è inizialmente 0.8, questo significa che $[H^+] \approx 0.15 \text{ mM}$

2-3 g av $NaHCO_3$ neutralizzano 25-35 mM di H^+

Il pH aumenta oltre 1 (in alcuni casi il pH può arrivare fino a 4) dopo la somministrazione di antiacidi

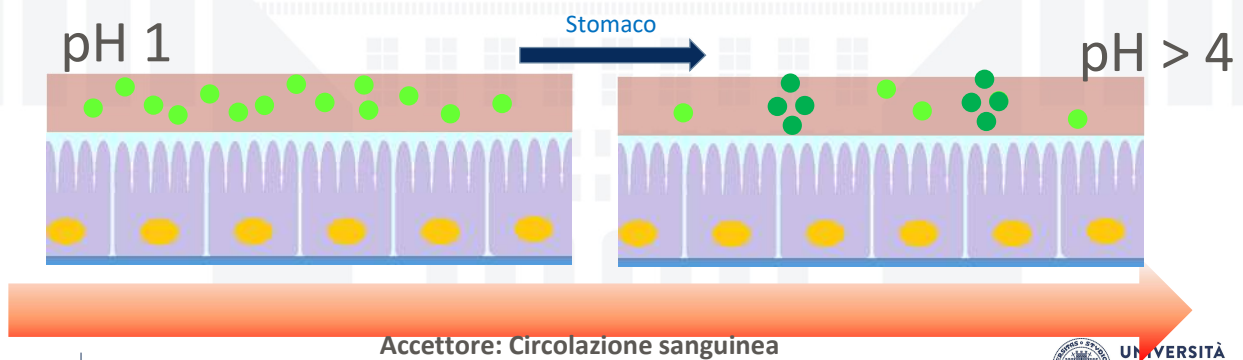


EFFETTO DEGLI ANTIACIDI SULLA P DI FARMACI POCO SOLUBILI

C_d : c_{donatore}
 C_a : $c_{\text{accettrice}}$
 h : Spessore barriera
 D : Coefficiente di diffusione

$$j = D * \frac{(c_d - c_a)}{h}$$

↓ SOLUBILITA'
 ↓ GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE

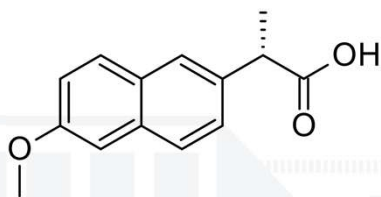


9

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

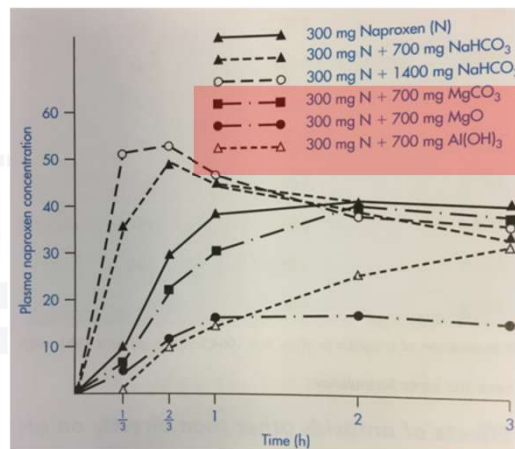


ANTIACIDI E AGENTI ADSORBENTI: E.G. NAPROXENE



Peso molecolare: 230.3 g/mol
 BCS classe II
 S_0 : 0.07 mM
 pKa: 4.2

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naproxen>



Agenti adsorbenti

pH cresce

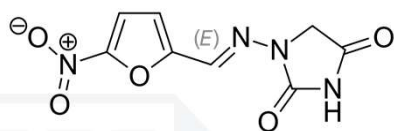
La solubilità (S_0)
 cresce e di
 conseguenza la
 biodisponibilità

10

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

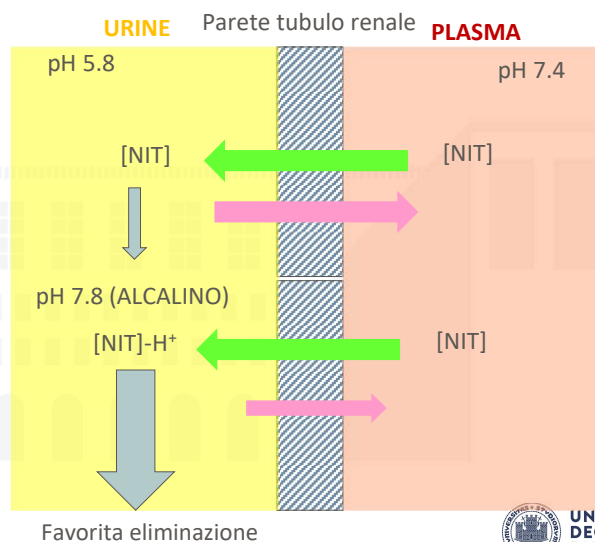


EFFETTO PH NELLE URINE: E.G. NITROFURANTOINA



Peso molecolare: 238.2 g/mol
BCS classe II
 S_0 : 0.4 mM
pKa: 7.2 (acido debole)

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitrofurantoin>



1 |
1

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniT's

PRECIPITAZIONE DEL FARMACO NEL SANGUE – PARAMETRO R

R è la velocità di infusione (una velocità costante, R_0 , per infusioni IV continue) che determina la velocità con cui un farmaco entra nel corpo, mentre il parametro R nel pacchetto Infusion R è una variabile che può essere impostata per controllare un parametro all'interno di una simulazione o di un modello, spesso una velocità o un valore fisso per un parametro in un sistema

Q: Velocità di iniezione volumetrica (ad es. cm^3/min)

V: Volume da iniettare (ad es. cm^3)

t: Tempo (ad es. min)

R : Velocità di infusione (ad es. mg/min)

S^* : Solubilità apparente del farmaco nella formulazione (ad es. mg/cm^3)

$$Q = \frac{V}{t} = \frac{R}{S^*}$$



<https://klingereducational.com/product/p50-v-injection-arm/>



12 |

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniT's

LEZIONE B8.1-QUESITO 1

RISPONDI AL QUESITO

Calcolare la velocità di iniezione volumetrica (Q) del diazepam, per una sacca da infusione di 1 litro.

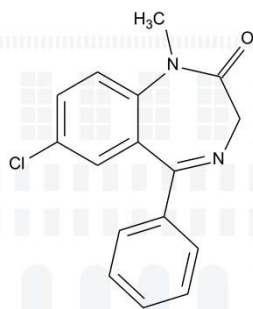
Peso molecolare: 284,7 g/mol

Classe BCS II

S_0 : 1,1 mM

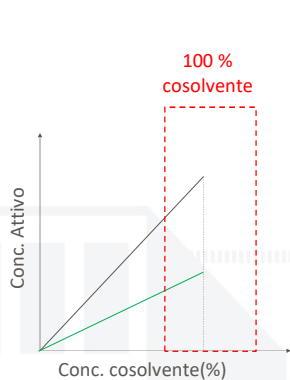
pKa: 3,4

R: 5 mg/min

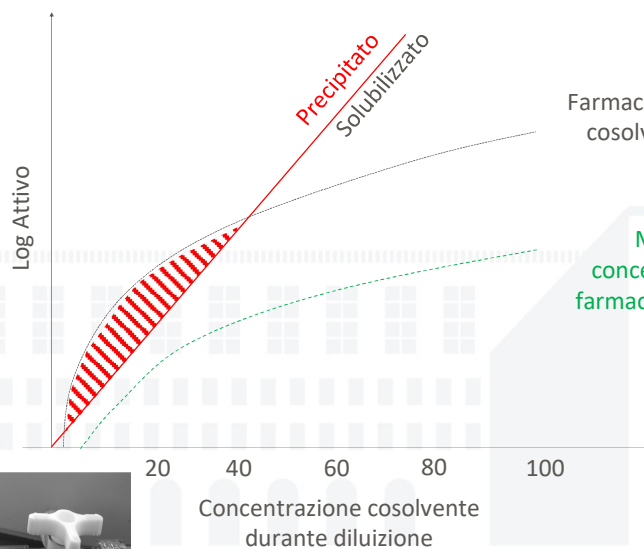


13

DILUIZIONE FORMULAZIONI CONTENENTI COSOLVENTI

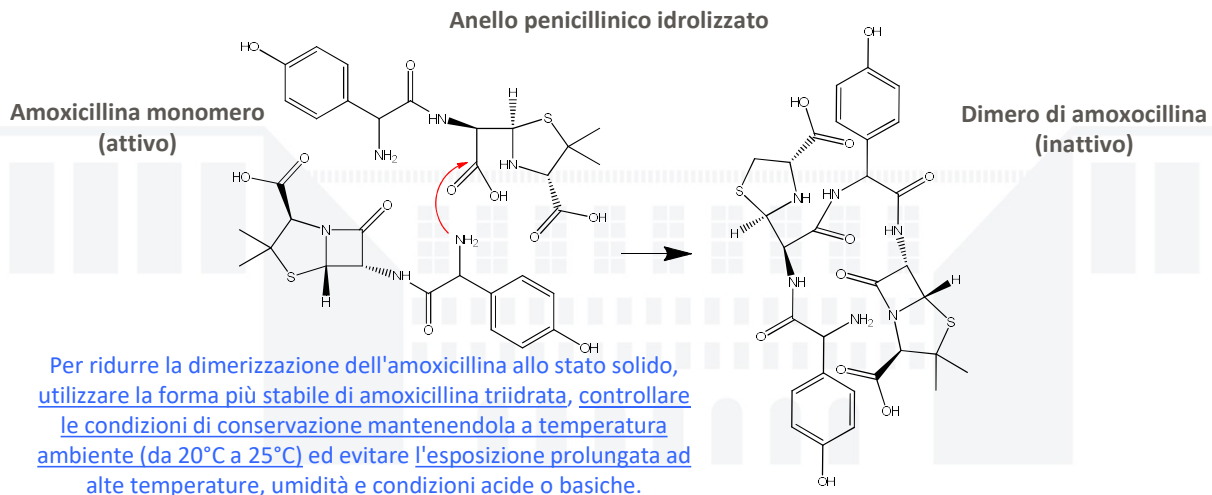


La diluizione di formulazioni contenenti cosolventi deve essere attentamente valutata per evitare precipitazione dell'attivo



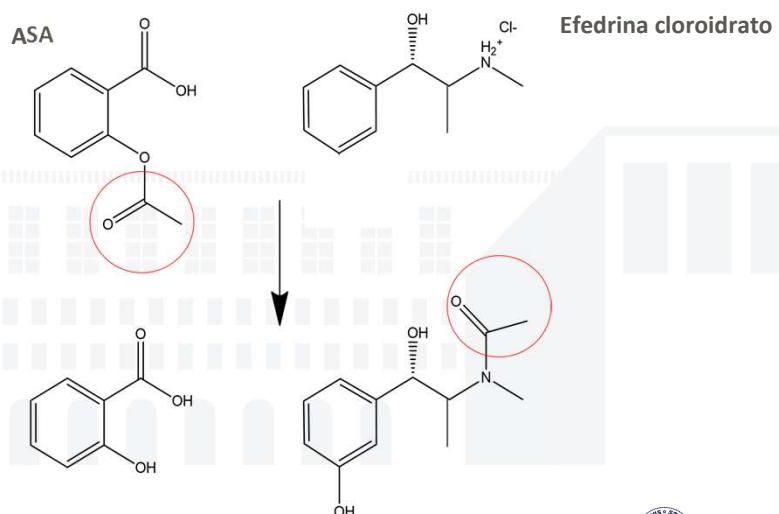
14

«AUTO-INCOMPATIBILITÀ»: E.G. AMOXICILLINA



15

INTER-INCOMPATIBILITÀ: E.G. ASA ED EFEDRINA

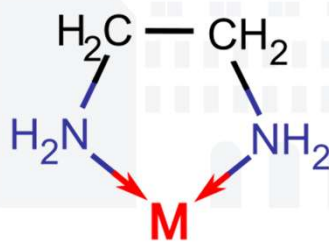

<https://www.saninforma.it/>


16

CHELAZIONE

Chelato deriva da "*chela*" (khêlê i in greco antico) che significa "artiglio". Nell'ambito delle incompatibilità questo termine fa riferimento alla formazione di legami non covalenti tra molecole di farmaci e ioni metallici.

e.g. Etilendiammina

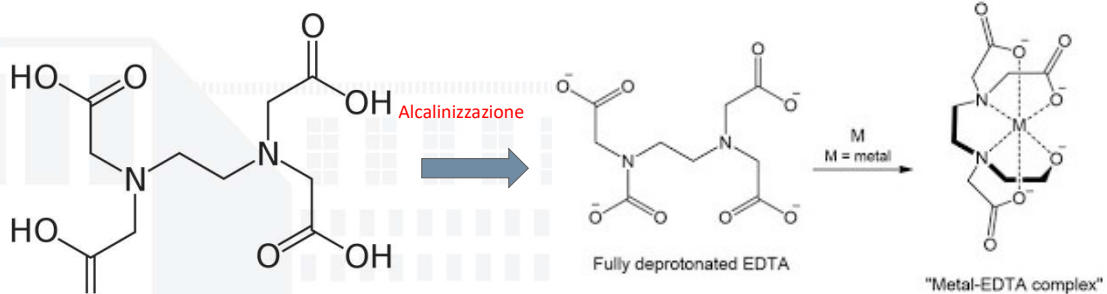


<https://www.sottozerosurgelati.it/product-tag/granchio/>

17 |

CHELAZIONE – ACIDO ETILENDIAMMINO TETRAACETICO (EDTA)

Agente detossificante del piombo



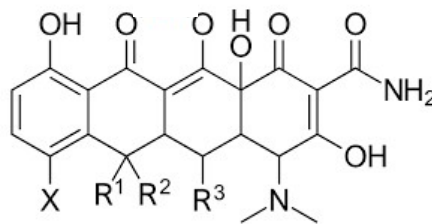
<https://pharmafactz.com/medicinal-chemistry-chelation-therapy/>

18 |

LEZIONE B8.1-QUESITO 2

RISPONDI AL QUESITO

I latticini (latte, yogurt, formaggi, ecc.) hanno un' incompatibilità importante con le tetracicline
devono essere evitati durante l'assunzione del farmaco per via orale. Perché?



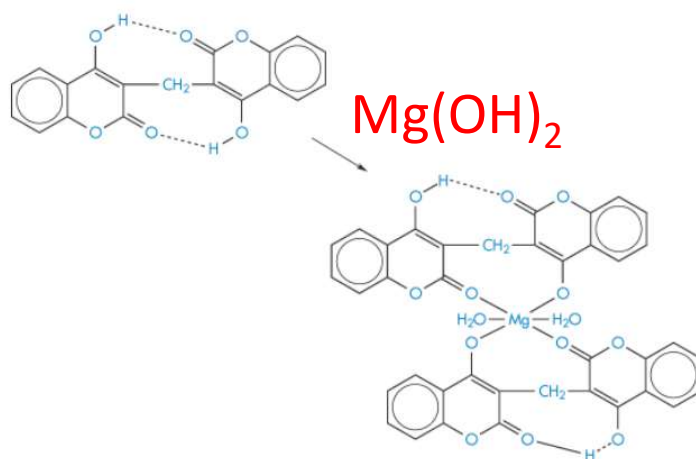
19

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

CHELAZIONE: DICUMAROLICI (E.G. WARFARIN) E IDROSSIDO DI MAGNESIO



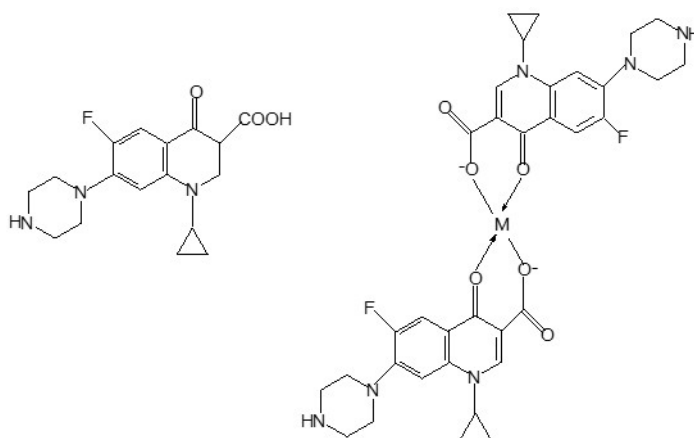
Warfarin



20

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

CHELAZIONE: CIPROFLOXACINA



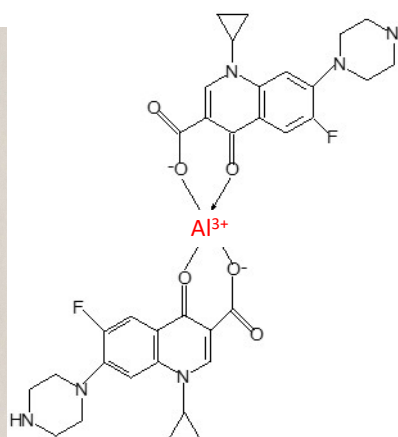
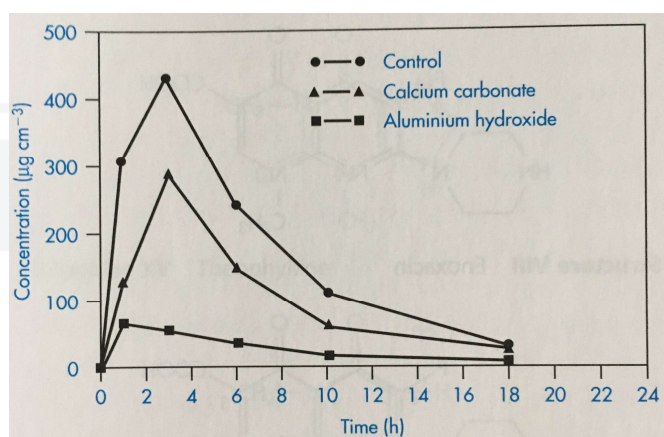
21

Ukpo, G.E. et al. Trop. J. Pharm. Res.16:127-134(2017)

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

CHELAZIONE: CIPROFLOXACINA

Permeabilità del complesso ridotta/
precipitazione



22

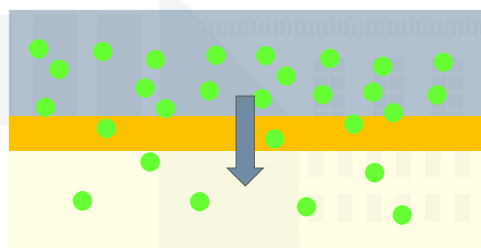
Ukpo, G.E. et al. Trop. J. Pharm. Res.16:127-134(2017)

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

INTERAZIONI SUPERFICIALI - ADSORBIMENTO

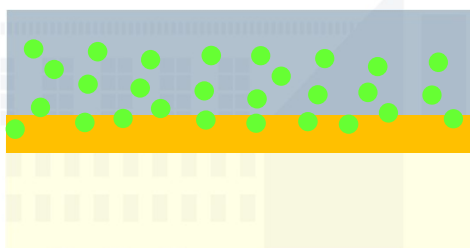
L'**adsorbimento** è la deposizione di un gas o di un liquido sulla superficie di un solido.

Assorbimento



Flusso di massa attraverso una barriera

Adsorbimento



Accumulo sulla superficie

23

ADSORBIMENTO: E.G. PROMAZINA E CARBONE ATTIVO

L'**adsorbimento** è la deposizione di un gas o di un liquido sulla superficie di un solido.

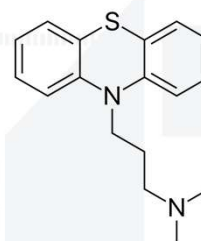


<https://no.lookfantastic.com/>



<https://gyqjxnc.en.made-in-china.com/>

Promazina



Peso molecolare: 284.4 g/mol

BCS classe II

S_0^0 : 0.05 mM

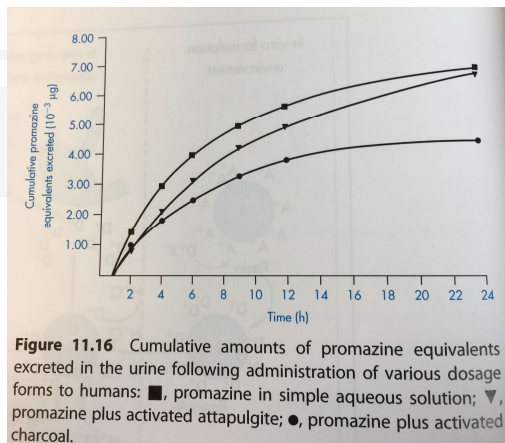
pKa: 9.4 (acido debole)

LogPcal: 4.5

24

ADSORBIMENTO: E.G. PROMAZINA E CARBONE ATTIVO

L'adsorbimento è la deposizione di un gas o di un liquido sulla superficie di un solido.



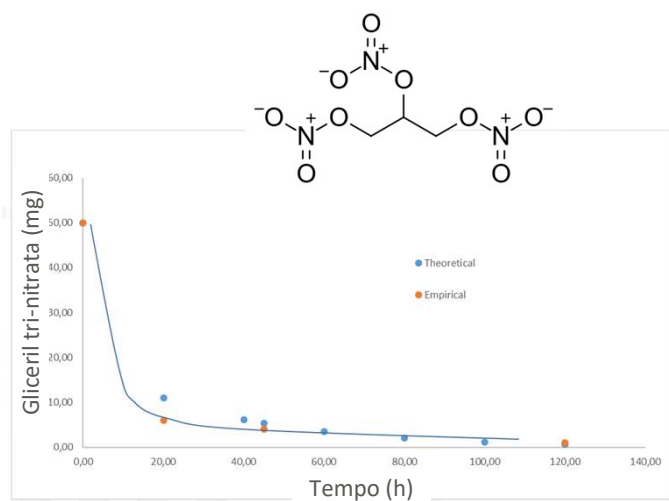
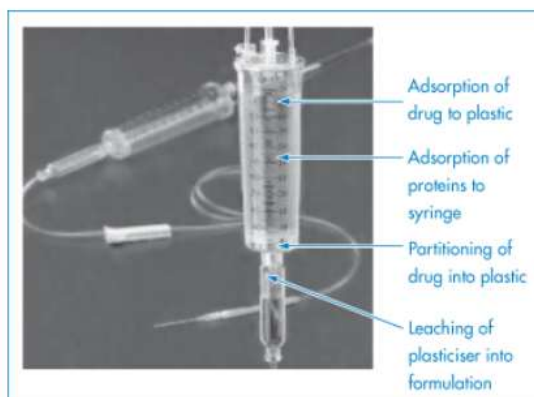
↑ Maggiore adsorbimento

↓ Minore assorbimento

↓ Minore tasso di eliminazione

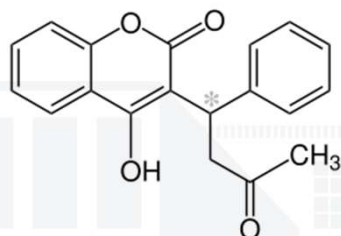
25

ADSORBIMENTO – INTERAZIONI CON CONTENITORI PLASTICI

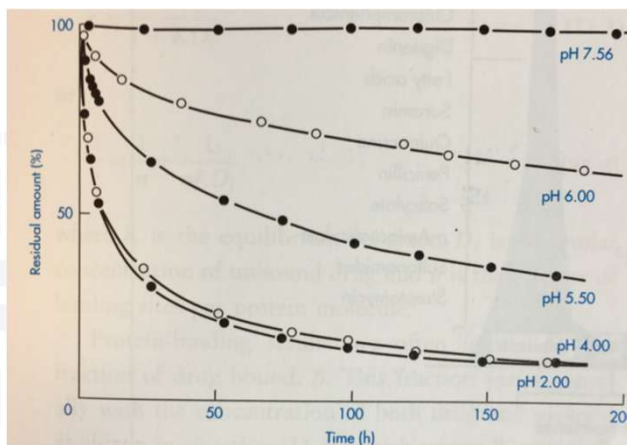


26

INTERAZIONI CON CONTENITORI PLASTICI: E.G., WARFARIN



pKa: 5



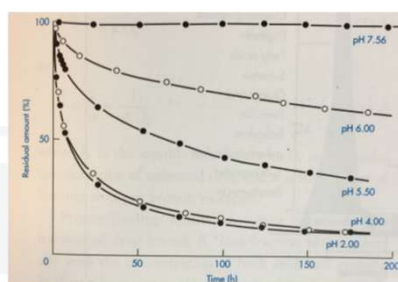
Scomparsa del warfarin sodico dalla soluzione endovenosa nelle
sacche per infusione di polivinilcloruro



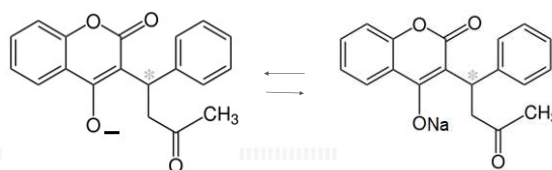
27

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

INTERAZIONI CON CONTENITORI PLASTICI: E.G., WARFARIN

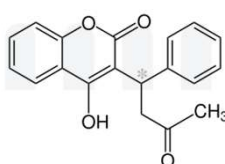


Idrofilico



Riduzione del pH

Lipofilo



28

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

«TAKE HOME MESSAGES»

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____