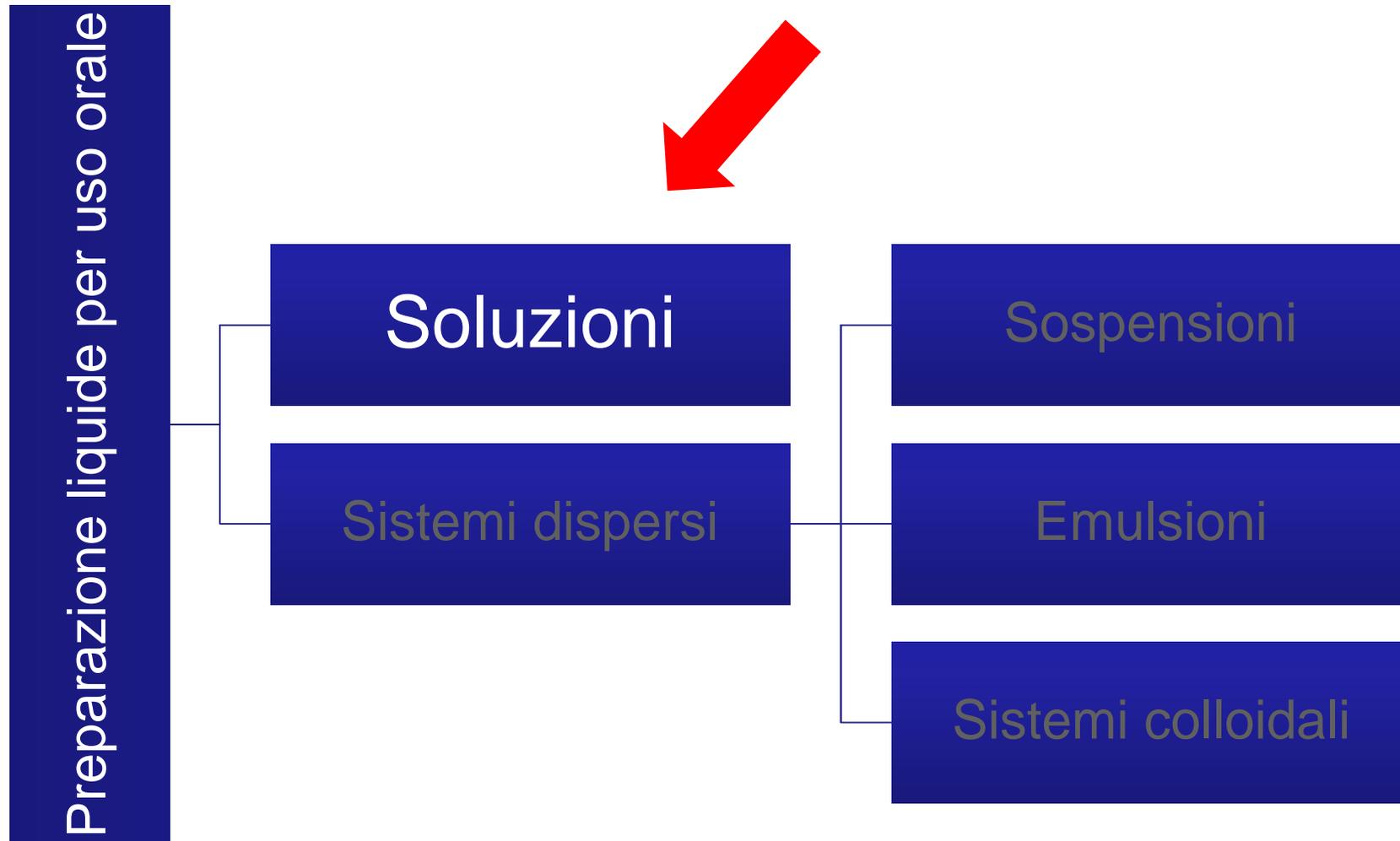


# Forme di dosaggio liquide per uso orale



# PREPARAZIONI LIQUIDE PER USO ORALE

## DEFINIZIONE (FU XII Ed.; Ph. Eur. 6<sup>th</sup> Ed)

Le preparazioni liquide per uso orale sono generalmente soluzioni, emulsioni o sospensioni che contengono uno o più principi attivi in un **veicolo adatto**; possono tuttavia essere costituiti da principi attivi liquidi usati come tali (liquidi orali)

Adatto Å COMPATIBILITÀ

Adatto Å TOSSICITÀ

Adatto Å STABILITÀ

# ***PREPARAZIONI LIQUIDE PER USO ORALE***

## ***SOLUZIONI***

**Preparazioni liquide che contengono una o più sostanze chimiche disperse molecolarmente in un adatto solvente o in una miscela di solventi**

***À***

***Si possono distinguere diverse categorie di preparazioni***

- soluzioni, emulsioni e sospensioni orali***
- sciroppi***
- gocce per uso orale***
- polveri e granulati per soluzioni e sospensioni orali***
- polveri e granulati per sciroppi***
- polveri per gocce orali***

Per principi attivi non stabili in soluzione è prevista la preparazione di polveri liofilizzate o di granuli che vengono impiegati per la ricostituzione estemporanea della soluzione. La forma di dosaggio anidra da ricostituire prevede l'incorporazione di tutti gli agenti previsti per la forma liquida tranne il solvente

## ***Soluzioni per uso orale***

### ***Vantaggi:***

Uniformità di dosaggio

Pronta disponibilità all'assorbimento

Non danno problemi di deglutizione

Flessibilità di dosaggio (aggiustamenti)

### ***Svantaggi/Limitazioni:***

Stabilità (chimica, fisica e microbiologica)

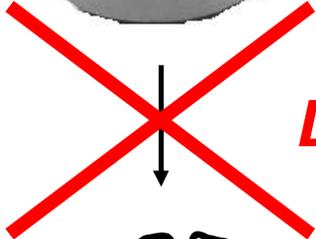
Scarsa solubilità di molti principi attivi/limitata scelta dei solventi

Correzione delle proprietà organolettiche

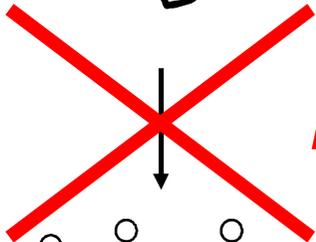
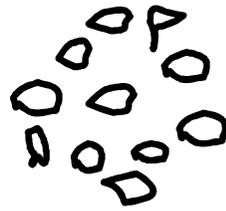
Difficoltà di confezionamento, trasporto e stoccaggio

Minore accuratezza di dosaggio (dosi multiple)

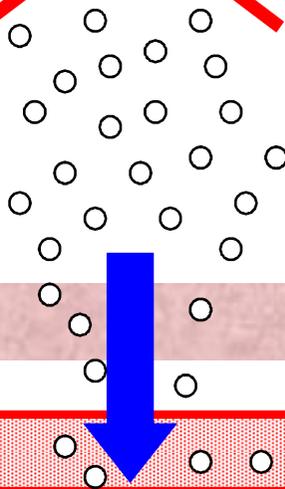
**compressa**



**DISGREGGAZIONE**



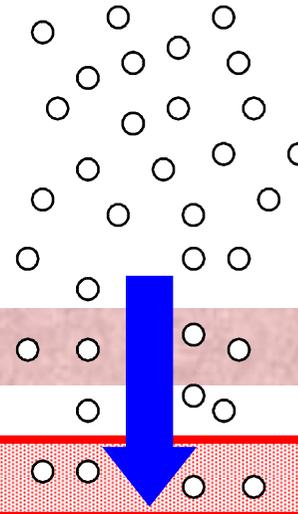
**DISSOLUZIONE**



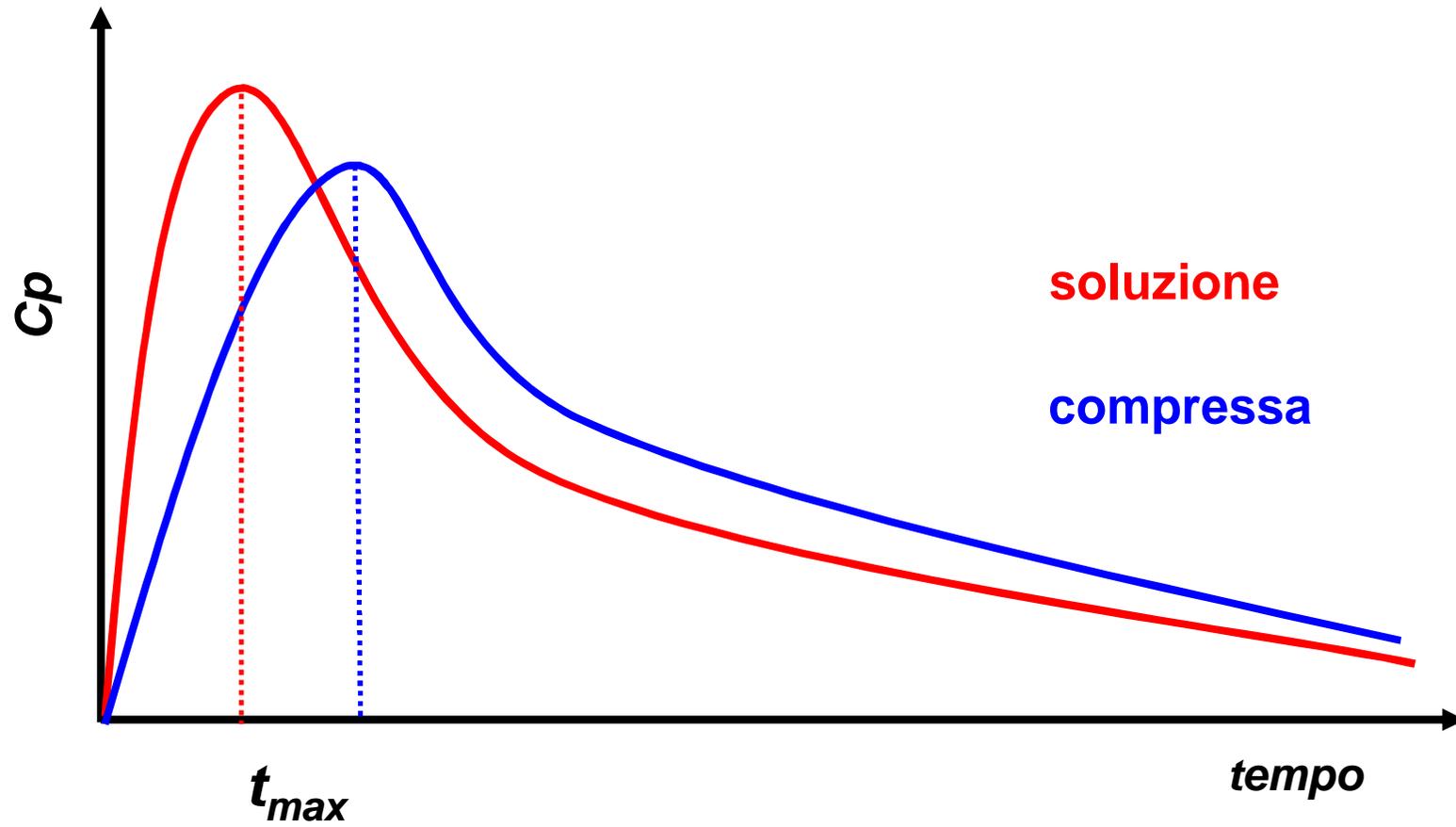
**Membrana GI**

**Circolo sistemico**

**soluzione**



# Biodisponibilità



## ***Soluzioni per uso orale***

### ***Principio attivo (soluti):***

**“Solubilità**

**“Velocità di dissoluzione**

**“Stabilità in soluzione**

### ***Solvente:***

**¡Tossicità**

**¡Viscosità**

**¡Compatibilità**

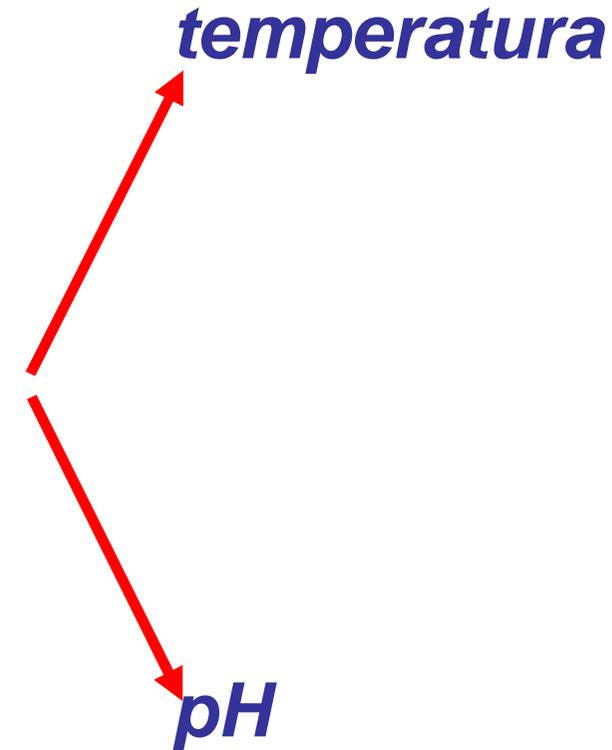
**¡Inerzia chimica**

**¡Caratteristiche organolettiche**

***Non esistono regole assolute per prevedere la solubilità di un particolare soluto in un determinato solvente.***

***Solubilità principio attivo***

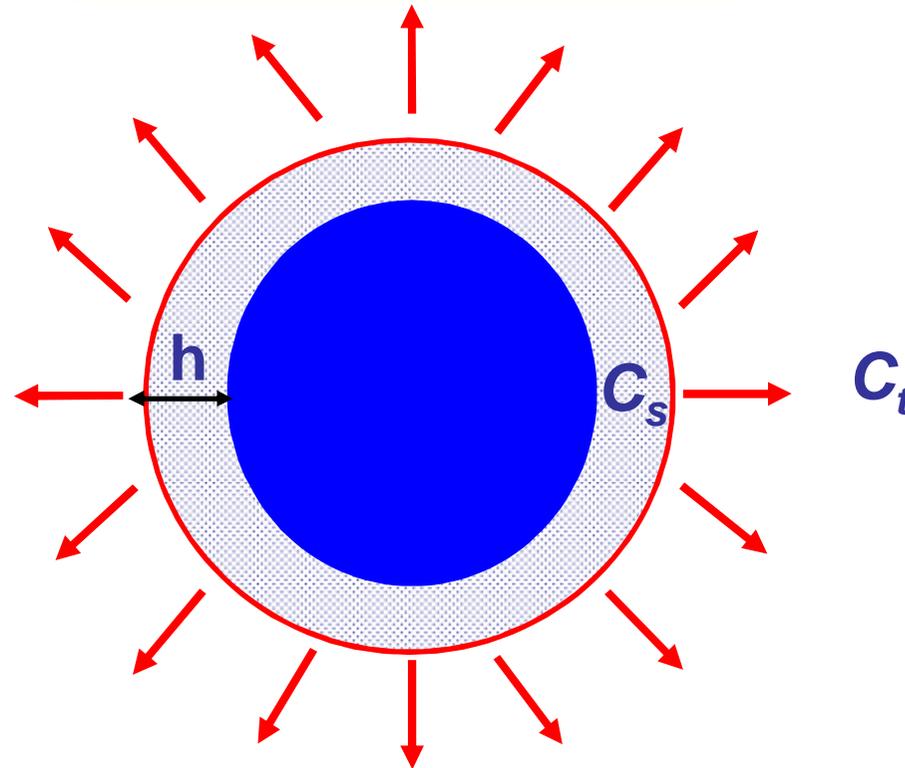
***Proprietà intrinseca della molecola in un solvente ad una data temperatura (20°C)***



# VELOCITA' DI DISSOLUZIONE

*La velocità di dissoluzione è descritta dall'equazione di Noyes-Whitney*

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C_t)$$



# VELOCITA' DI DISSOLUZIONE

*La velocità di dissoluzione è descritta dall'equazione di Noyes-Whitney*

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C_t)$$

*Dal punto di vista preparativo la velocità di dissoluzione può essere modificata agendo:*

- a) sul sistema nel suo insieme (agitazione, temperatura)*
- b) sul soluto (area superficiale, forma cristallina)*
- c) sul solvente (agenti complessanti, tensioattivi, cosolventi, pH, viscosità)*

# ***Soluzioni per uso orale***

## ***Componenti:***

- ***Principio attivo***
- ***Solvente: acqua***
  - ***cosolventi: etanolo, glicerina, propilenglicole***
- ***Stabilizzanti***
  - ***Antiossidanti (acido ascorbico)***
  - ***Antimicrobici (benzoato di sodio, acido benzoico, potassio sorbato, acido sorbico, parabeni\*) \* metilparabene e propilparabene***
  - ***Tamponi e/o correttori di acidità (ac. lattico, ac. citrico)***
- ***Edulcoranti (saccarosio, saccarina)***
- ***Aromatizzanti***
- ***Coloranti***

## ***Solventi impiegati nella preparazione delle soluzioni***

### ***Acqua purificata***

Per la preparazione di soluzioni destinate all'uso orale la FU XII Ed. prevede l'utilizzo di acqua purificata, preparata a partire da acqua potabile mediante: **distillazione, scambio ionico, osmosi inversa**. L'acqua potabile contiene ioni ed altre sostanze disciolte che possono alterare la stabilità della preparazione

***Per facilitare la dissoluzione dei componenti la formulazione e/o migliorare la stabilità della soluzione, può essere utilizzato un **solvente ausiliario (cosolvente)*****

# ***Cosolventi***

## ***Alcool etilico***

Viene utilizzato come tale e in miscela con acqua nella preparazione di **soluzioni idroalcoliche di soluti**

Può essere utilizzato come **cosolvente** in soluzioni acquose, come tale o in miscela con altri solventi (glicoli e glicerina).

Può avere azione **conservante** (da **solo** o in associazione **con parabeni, benzoati, sorbati**)

Ha effetti farmacologici e tossicologici ben noti soprattutto nei bambini (Esempi limiti Età < 5 anni: 0,5%, 5/10 anni: 5%, > 12 anni: 10%)

## ***Glicerina***

E' un liquido viscoso, miscibile con acqua e alcool etilico. Ha capacità preservanti e spesso viene utilizzata come **stabilizzante e/o come solvente ausiliario** in soluzioni alcoliche o acquose

## ***Propilenglicole***

E' un liquido viscoso, miscibile con acqua e alcool etilico, spesso viene **utilizzato in alternativa alla glicerina**

Fra le proprietà chimiche dei solventi di interesse nella preparazione delle soluzioni: il momento dipolare, la costante dielettrica e la capacità di formare legami idrogeno

Una molecola possiede un dipolo quando sono presenti due cariche nette: una positiva e una negativa entrambe ben localizzate in una parte della molecola stessa

## Molecole polari

La costante dielettrica è un valore che rappresenta la propensione di una molecola a polarizzarsi

Solvente	Costante dielettrica
Acqua	78,5
Etanolo	24,3
Glicerina	40,1
Glicole propilenico	32,1

## ***Edulcoranti***

Saccarosio: molto solubile in acqua, stabile ad intervalli di pH compresi fra 4 e 8.

Altri: glucosio liquido, fruttosio, xilitolo, sorbitolo, saccarina, aspartame

## ***Aromatizzanti***

Per mascherare i sapori sgradevoli dell'attivo, non esistono regole fisse, ma esistono delle regole empiriche per il loro uso

<b>gusto</b>	<b>Aroma consigliato</b>
amaro	Ciliegia, noce, cioccolato, menta anice
salino	Pesca, albicocca, vaniglia
acido	Ananas, limone, lampone, liquirizia

# **PREPARAZIONE DELLE SOLUZIONI PER USO ORALE**

*La dissoluzione dei componenti nel solvente può essere facilitata grazie all'agitazione e, quando possibile, al riscaldamento ed eventuale filtrazione finale*

**Non scaldare se:**

- il principio attivo e/o altri componenti sono termolabili*
- il solvente è volatile*
- il calore di dissoluzione è negativo*

*Aggiunta del soluto/i e degli altri componenti al solvente (80-90%) sotto agitazione fino a dissoluzione ( viscosizzanti alla fine) portando poi a volume con il restante solvente*

# ***PREPARAZIONE DELLE SOLUZIONI PER USO ORALE***

***(continuazione)***

***FILTRAZIONE FINALE:***      *filtri di carta (farmacia) , filtri a membrana o a cartuccia (industria)*

***CHIARIFICAZIONE:***            *uso di coadiuvanti ( es. caolino)*

## RIEMPIMENTO DEI CONTENITORI

Sistema di riempimento:

volume misurato di liquido attraverso un tubo dosatore nel contenitore primario.

PICCOLI VOLUMI: SISTEMI A PISTONE

ELEVATI VOLUMI: SISTEMI PER GRAVITÀ

SOTTO PRESSIONE

SOTTO VUOTO

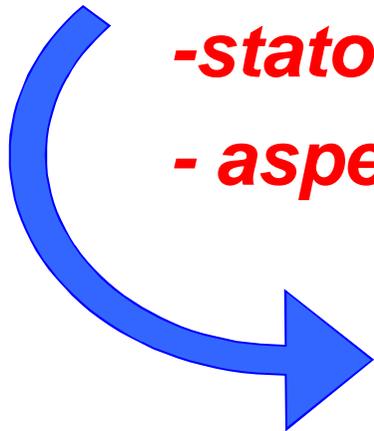
***N.B. L'alta velocità di riempimento può indurre la formazione di schiuma***

<https://www.youtube.com/watch?v=TCI6Z-CzDnI>

# ***STABILITÀ chimica, fisica, microbiologica***

***La perdita di stabilità provoca cambiamenti di:***

- concentrazione del principio attivo,  
(prodotti di degradazione)***
- stato fisico (precipitazione)***
- aspetto, proprietà organolettiche***



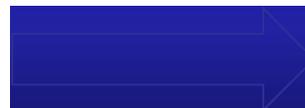
**Compliance, Tossicità**  
**PRESTAZIONE BIOFARMACEUTICA**

# STABILITA' MICROBIOLOGICA

**L'inquinamento può verificarsi:**

**durante la preparazione:**

**materie prime, personale**



**GMP**

**durante l'uso**



**CONSERVANTI**

**La crescita microbica, patogena può provocare :**

**;** alterazioni visibili: **sviluppo di gas, cambiamenti di colore, odore**

**;** alterazioni non visibili: **degradazione del p.a.**

**La crescita microbica é favorita in ambiente acquoso (pH 3-9)**

# CONSERVANTI

- “ Attivi vs un largo spettro di microorganismi
- “ Stabili per tutto il tempo di conservazione del prodotto
- “ Non tossici, compatibili con gli eccipienti, con accettabili proprietà organolettiche
- “ Utilizzo di combinazioni fra conservanti (es. metil e propilparabeno 10:1)

sostanza	Concentrazione (% p/v)	nota
Acido benzoico ed il suo sale sodico	0,1	Efficacia bassa per pH > 5
Acido sorbico ed il suo sale sodico	0,1	
Parabeni (metil e propil para-idrossibenzoati)	0,2	Efficacia bassa per pH > 8

# SCIROPPI

• preparazioni acquose caratterizzate da gusto dolce e viscosità elevata, contenenti alte percentuali (**non meno del 45%**) di zuccheri (saccarosio, glucosio, fruttosio) o di altri polioli (sorbitolo, mannitolo, glicerolo).

Densità molto elevata: 1,30-1,33 g/ml a 15°C

Elevata pressione osmotica (non adatta allo sviluppo di microrganismi)

Lunga conservabilità

Viscosità notevole

Buona capacità correttiva del gusto

***In base alla composizione gli sciroppi vengono distinti in:***

**SCIROPPO SEMPLICE: (sciroppo non medicato)**

665 g di saccarosio disciolto in 335 g di acqua (66,5%)

**SCIROPPO PER LA CORREZIONE DEL GUSTO**

sciroppo semplice + estratti di piante aromatizzanti (scorza di arancia, di limone, di lampone)

**SCIROPPO MEDICATO**

sciroppo semplice + medicamento

**SCIROPPO A BASE DI ZUCCHERI DIVERSI DAL SACCAROSIO**

destinati ai diabetici (a base di mannitolo, sorbitolo, xilitolo)

**SCIROPPO SENZA ZUCCHERO, A BASE DI MUCILLAGINI**

ottenuti disperdendo in acqua 1-3% di colloidi macromolecolari idrofili\* e utilizzando edulcoranti artificiali

(\*gomma arabica, gomma adragante, agar-agar, metilcellulosa, CMC sodica, PVP $\ddot{o}$  )

# ELISIR

Sono soluzioni idroalcoliche, limpide, dolcificate e aromatizzate.

Si dividono in: **medicati**  
**non medicati**

- “ Sono meno viscosi e meno dolci degli sciroppi perché contengono minori quantità di zuccheri. La capacità di mascheramento del sapore del principio attivo è minore
- “ Le proporzioni acqua/alcool (**circa il 20% di etanolo**) sono variabili e parte dell'alcol necessario per la formulazione può essere sostituito con glicerolo o propilenglicole
- “ Sono utilizzati come veicoli di attivi poco solubili o insolubili in acqua, per esempio oli volatili

**Per l'elevato contenuto di etanolo gli elisir non possono essere somministrati ai bambini e agli adulti che debbano eliminare l'alcol dalla dieta.**

# ELISIR

## **Componenti:**

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

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

## **Controlli**

- ***Controllo aspetto/verifica impurezze visibili***
- ***Diluibilità in acqua (per gocce)***
- ***Determinazione densità e/o viscosità***
- ***Determinazione grado alcolico***
- ***Determinazione pH***
- ***Determinazione del contenuto di p.a.***
- ***Determinazione carica batterica***
- ***Controllo del volume***
- ***Controllo confezionamento***

# Esempio integratore alimentare. Sciroppo

## Cassia e manna sciroppo per bambini

### Ingredienti:

Cassia fistula E.F. 10,0 g

Mannitolo 10,0 g

Acqua depurata 55,0 g

Potassio sorbato 0,10 g

**Sciroppo di sorbitolo o di lattulosio** q.b. a 100 mL

**Preparazione:** a caldo sciogliere il conservante nell'acqua quindi sciogliere il mannitolo aggiungere lo sciroppo di sorbitolo (o di lattulosio) q.b. a 100 mL

**Indicazioni:** (*claim* salutistico): utile per coadiuvare le normali funzioni fisiologiche del transito intestinale

**Modalità d'uso:** usare per brevi periodi di tempo

# Esempio integratore alimentare. Sciroppo

## Serpillo e castagno sciroppo

### Ingredienti:

Serpillo E.F.	9,0 g
Castagno foglie E.F.	7,0 g
Alcol etilico 96%	6,0 g
Glicerina	2,0 g
Sciroppo semplice	q.b. a 100 mL

**Preparazione:** miscelare gli estratti vegetali con la glicerina e l'alcol, quindi aggiungere sotto agitazione lo sciroppo fino a omogeneità

**Indicazioni:** (*claim* salutistico): per le sue proprietà balsamiche, aiuta a respirare meglio

**Modalità d'uso:** 1 cucchiaino 3 volte al giorno dopo i pasti, eventualmente sciolto in una bevanda tiepida

# Esempio integratore alimentare. Forma di dosaggio liquida

**Estratto concentrato** di piante **Amaro-Toniche** per favorire la naturale funzione digestiva.

**Estratto idroalcolico di una miscela di:**  
**Carciofo (Cynara scolymus) foglie**  
**Tarassaco (Taraxacum officinale) radice**  
**Finocchio (Foeniculum vulgare) frutti**  
**Liquirizia (Glycyrrhiza glabra) radice**  
**Genziana (Gentiana lutea) radice**  
**Curcuma (Curcuma longa) radice**  
**Zenzero (Zingiber officinale) rizoma**  
**Zucchero di Canna**  
**Aroma naturale di Menta**



## **MODO D'USO**

Si consigliano 5 ml di prodotto da assumere dopo pasto, anche diluito in poca acqua, in piccoli sorsi successivi per sfruttarne a pieno tutte le proprietà

# Esempio integratore alimentare. Forma di dosaggio liquida

## Flogea - Integratore Alimentare a base di Estratti Vegetali

**Alcool etilico da grano proveniente da coltivazioni biologiche**

**Acqua**

<b>Regina dei Prati (<i>Spirea ulmaria</i> Max.) parti aeree</b>	<b>270 mg</b>
<b>Boswellia (<i>Boswellia serrata</i> Roxb.) gommoresina</b>	<b>180 mg</b>
<b>Solidago (<i>Solidago virga aurea</i> L.) parti aeree</b>	<b>101 mg</b>
<b>Frassino (<i>Fraxinus excelsior</i> L.) corteccia</b>	<b>45 mg</b>
<b>Frassino (<i>Fraxinus excelsior</i> L.) foglie</b>	<b>23 mg</b>



**Indicazioni:** ò utile per la fisiologica funzionalità del sistema osteoarticolare

**Consigli d'uso:** 30 gocce 3 volte al dì diluite in acqua o tisana

**Avvertenze:** Un'eventuale presenza di sedimento non pregiudica l'efficacia del prodotto. Agitare prima dell'uso.