



Universita' degli Studi di Milano



Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Fabbricazione Industriale dei Medicinali

Prof. Andrea Gazzaniga

slides Dott. Anastasia Foppoli

LIQUIDI PER USO ORALE

***PREPARAZIONI LIQUIDE
PER USO ORALE***

PREPARAZIONI LIQUIDE PER USO ORALE

DEFINIZIONE (FU XII 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).

...

Si possono distinguere parecchie categorie di preparazioni:

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

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, emulsioni e sospensioni orali

Le soluzioni, emulsioni e sospensioni orali sono fornite in contenitori unidose o multidose. Ciascuna dose da un contenitore multidose e' somministrata per mezzo di un dispositivo adatto a misurare il volume prescritto.

Il dispositivo e' in genere un cucchiaino o una tazza per volumi di 5 ml o multipli oppure una siringa orale per altri volumi.



Polveri e granulati per soluzioni e sospensioni orali

Le polveri e i granulati per la preparazione di soluzioni o sospensioni per uso orale generalmente corrispondono alle definizioni date nelle monografie Polveri per uso orale e granulati, rispettivamente.

Possono contenere eccipienti, in particolare per facilitare la dispersione o la dissoluzione e per prevenire la sedimentazione.

Dopo dissoluzione o sospensione, soddisfano alle specifiche per le soluzioni o per le sospensioni orali.

Gocce orali

Le gocce orali sono soluzioni, emulsioni o sospensioni che vengono somministrate in piccoli volumi, come le gocce, per mezzo di un adatto dispositivo.



L'etichetta indica il numero di gocce per millilitro di preparazione o per grammo di preparazione, se la dose è misurata in gocce.



Polveri per gocce orali

Le polveri per la preparazione di gocce orali generalmente corrispondono alla definizione di Polveri per uso orale. Possono contenere eccipienti per facilitare la dissoluzione o sospensione nel liquido prescritto o per prevenire la sedimentazione.

Dopo dissoluzione o sospensione corrispondono alle specifiche per le gocce orali.

Sciroppi

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



Ciascuna dose da un contenitore multidose viene somministrata per mezzo di un dispositivo adatto a misurare il volume prescritto. Il dispositivo è usualmente un cucchiaino o una tazza per volumi di 5 ml o multipli.

L'etichetta indica il nome e la concentrazione del poliolo o del dolcificante.

Polveri e granulati per sciroppi

Le polveri e i granulati per sciroppi generalmente corrispondono alle definizioni delle monografie Polveri per uso orale o Granulati. Possono contenere eccipienti per facilitare la dissoluzione. Dopo dissoluzione, soddisfano alle specifiche per gli sciroppi.

SOLUZIONI SOSPENSIONI EMULSIONI

SOLUZIONI Preparazioni liquide che contengono una o più sostanze chimiche dissolte (**dispersione molecolare**) in un adatto solvente o in una miscela di solventi

SOSPENSIONI Preparazioni liquide costituite da particelle solide disperse in una fase liquida in cui le particelle non sono solubili

EMULSIONI Sistemi bifasici in cui un liquido si trova disperso in un altro liquido sotto forma di piccole gocce

Soluzioni per uso orale

Vantaggi:

- **Uniformità di dosaggio**
- **Pronta disponibilità all'assorbimento**
- **Non danno problemi di deglutizione**
- **Flessibilità di dosaggio (aggiustamenti)**

Svantaggi/Limitazioni:

- **Stabilità**
- **Scarsa solubilità di molti principi attivi/limitata scelta dei solventi**
- **Correzione delle proprietà organolettiche**
- **Difficoltà di trattamento (*handle*), confezionamento, trasporto e stoccaggio**
- **Minore accuratezza di dosaggio**

Soluzioni per uso orale

Componenti:

- *Principio attivo*
- *Solvente*
- *Stabilizzanti (antimicrobici, antiossidanti, emulsionanti, addensanti, tamponanti, tensioattivi, ecc...)*
- *Coloranti*
- *Edulcoranti (saccarosio, aspartame)*
- *Aromatizzanti*

Soluzioni per uso orale

Principio attivo (soluto):

- **Solubilità**
- **Velocità di dissoluzione**
- **Stabilità in soluzione**

Solvente:

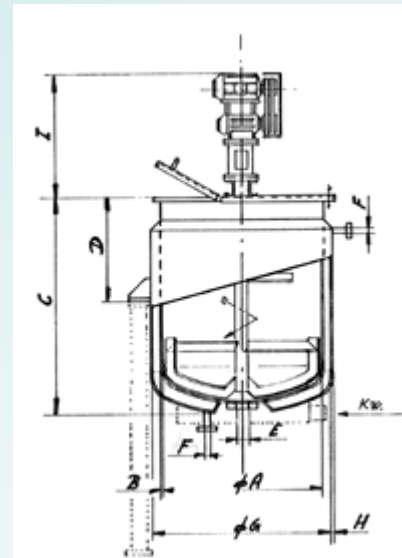
- **Tossicità**
- **Viscosità**
- **Compatibilità**
- **Inerzia chimica**
- **Caratteristiche organolettiche**

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



Preparazione delle soluzioni

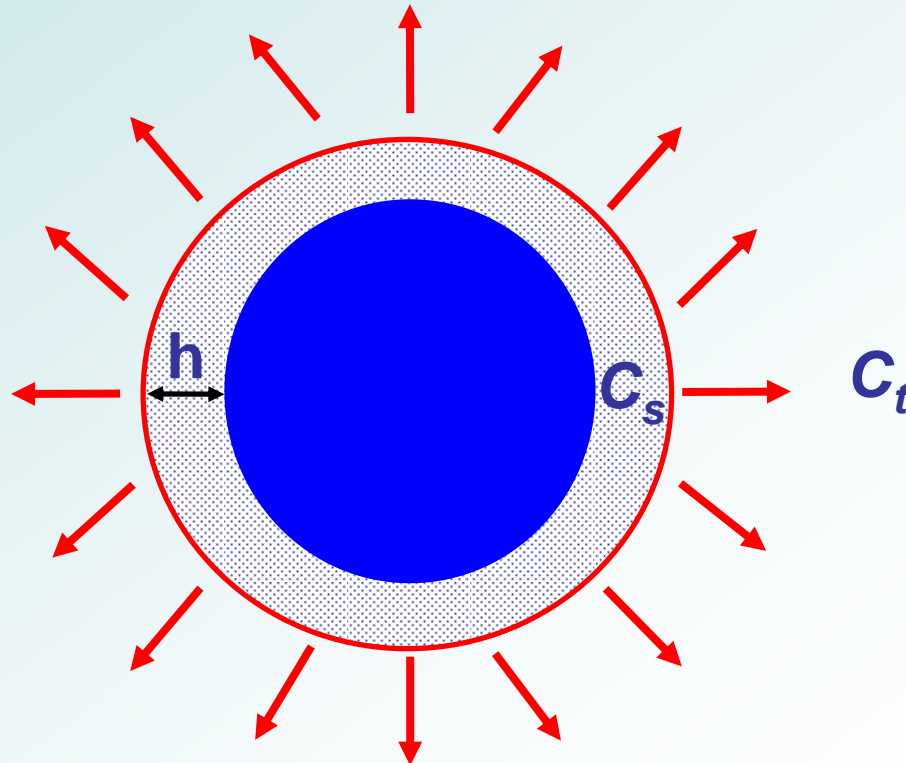




VELOCITA' DI DISSOLUZIONE

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 (viscosità, tensioattivi, cosolventi)*

Metodi per esprimere la concentrazione delle soluzioni

| | |
|----------------------------------|---|
| <i>% in peso (%w/w)</i> | <i>g di soluto / 100 g di soluzione</i> |
| <i>% in volume (%w/v)</i> | <i>g di soluto / 100 mL di soluzione</i> |
| <i>Parti in peso (A/B w/w)</i> | <i>A g di soluto / B g di soluzione</i> |
| <i>Parti in volume (A/B v/v)</i> | <i>A mL di soluto / B mL di soluzione</i> |
| <i>Molare (M)</i> | <i>moli di soluto / L di soluzione</i> |
| <i>Molale (m)</i> | <i>moli di soluto / kg di solvente</i> |
| <i>Parti per milione (ppm)</i> | <i>mg di soluto / L di soluzione</i> |

1 g - 1 cm³ -1 mL

Solventi impiegati nella preparazione delle soluzioni

Acqua purificata

L'acqua potabile contiene ioni ed altre sostanze disciolte e non è quindi adatta per le preparazioni farmaceutiche.

*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.***

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

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).

Viene utilizzato come conservante sia da solo che in associazione con parabeni, benzoati, sorbati. Ha effetti farmacologici e tossicologici ben noti soprattutto nei bambini (Limiti FDA. 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.

Altri solventi (acetone, alcool isopropilico ecc.)

Sono troppo tossici per essere utilizzati per la somministrazione per via orale. Possono tuttavia essere utilizzati in fase di estrazione dei principi attivi da droghe vegetali.

PREPARAZIONE DELLE SOLUZIONI PER USO ORALE

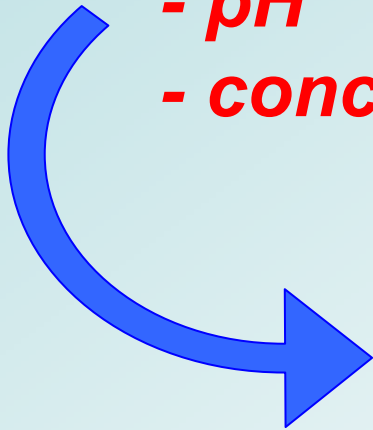
La dissoluzione dei componenti nel solvente può essere facilitata grazie all'agitazione e, quando possibile, al riscaldamento.

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

STABILITA' chimica, fisica, microbiologica

La perdita di stabilità provoca cambiamenti di:

- aspetto, proprietà organolettiche***
- pH***
- concentrazione del principio attivo***



PRESTAZIONE BIOFARMACEUTICA

STABILITA' MICROBIOLOGICA

L'inquinamento può verificarsi:

- **durante la preparazione** (*materie prime, personale*) → **NBP**
- **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.*)

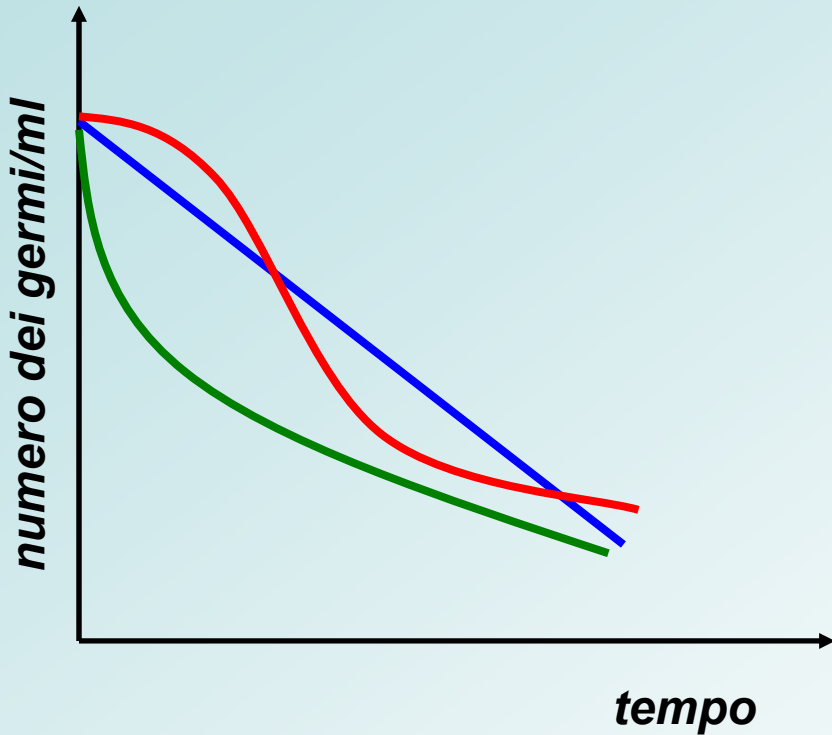
CONSERVANTI

Se una preparazione farmaceutica non ha come tale una adeguata attività antimicrobica, ad essa, ed in particolare se trattasi di preparazione acquosa, possono essere aggiunti dei conservanti antimicrobici, per prevenire la proliferazione o limitare la contaminazione microbica che, durante le normali condizioni di conservazione e di uso, specie per i contenitori multidose, può verificarsi in un prodotto e rappresentare un rischio di infezione per il paziente e di alterazione per la preparazione. I conservanti antimicrobici non devono essere usati in sostituzione delle pratiche di buona fabbricazione

CONSERVANTI

- ***Generalmente il conservante è attivo nella forma indissociata***
- ***La concentrazione del conservante nella fase acquosa della formulazione deve essere ottimale (formulazioni bifasiche)***
- ***"Saggio per l'efficacia della conservazione antimicrobica" (FU XII Ed.)***

CONSERVANTI

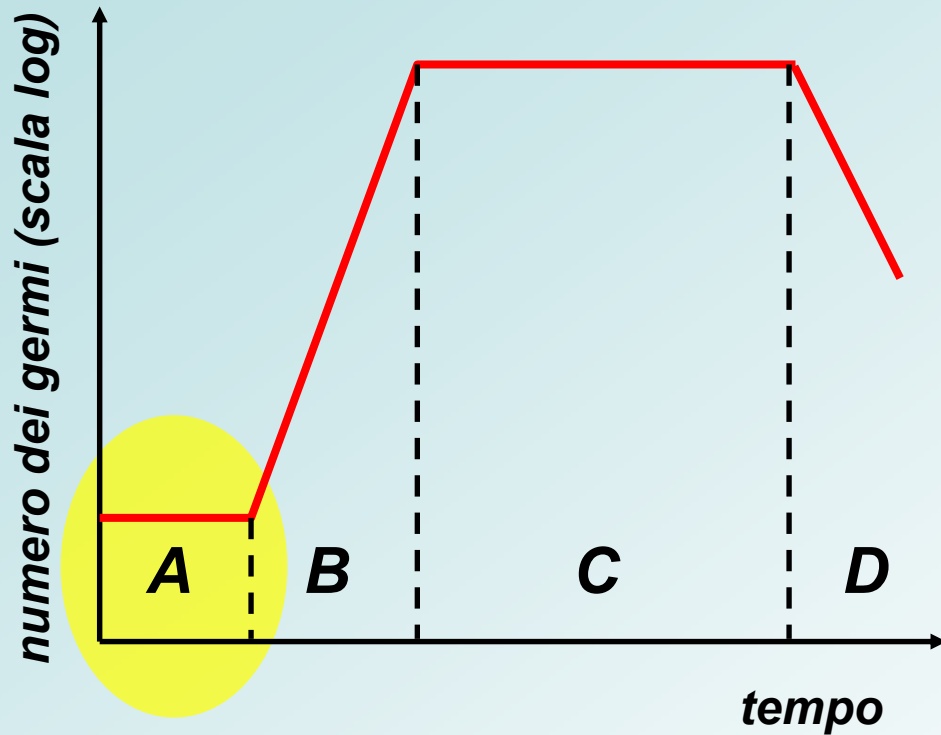


Lineare: ad ogni unità di t muore lo stesso numero di germi

Esponenziale: il numero di germi che muore è proporzionale al numero dei germi presente

Sigmoidale: la morte dei germi segue la legge della probabilità

CONSERVANTI



-A fase di latenza

-B fase logaritmica di crescita

-C fase stazionaria

-D fase logaritmica di declino

Spettro di attività di alcuni conservanti

| <i>composto</i> | <i>concentrazione % w/v</i> | <i>attività</i> | | | |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|----------------|--------------|
| | | Gram + | Gram - | lieviti | muffe |
| a) Acidi di esteri | | | | | |
| acido benzoico | 0,1 | | | ++ | ++ |
| acido sorbico | 0,2 | | | ++ | ++ |
| metil p-idrossibenzoato | 0,2 | ++ | ++ | + | ++ |
| propil p-idorssibenzoato | 0,2 | ++ | ++ | + | ++ |
| b) Alcooli | | | | | |
| alcool benzilico | 1,0 | ++ | + | + | + |
| alcool feniletilico | 1,0 | ++ | + | + | + |
| clorbutanolo | 0,5 | ++ | ++ | + | + |
| c) Fenoli | | | | | |
| clorocresolo | 0,02 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| cresolo | 0,3 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| fenolo | 0,3 | ++ | ++ | + | + |
| d) Mercuriali | | | | | |
| Fenilmercurio nitarto | 0,001 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| timerosal | 0,02 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| e) Tensioattivi | | | | | |
| benzalconio cloruro | 0,01 | ++ | + | ++ | ++ |

SCIROPPI

...preparazioni acquose caratterizzate da gusto dolce e viscosità elevata. Possono contenere saccarosio ad una concentrazione di almeno il 45% m/m (FU XII ed.)

SCIROPPO SEMPLICE:

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



pressione osmotica elevata, non adatta allo sviluppo di microrganismi

PREPARAZIONE DEGLI SCIROPPI

- 1. Dissoluzione a caldo degli ingredienti***
- 2. Dissoluzione a freddo (solvente aggiunto ai componenti)***
- 3. Aggiunta di zucchero a un liquido medicato (sciroppi medicati) o aromatizzato (sciroppi non medicati)***
- 4. Percolazione***

1.DISSOLUZIONE A CALDO

Lo zucchero viene versato nell'acqua, scaldando sino a completamento della soluzione, filtrato a caldo attraverso una garza di cotone.

I componenti termostabili vengono aggiunti allo sciroppo caldo.

Eventuali componenti termolabili possono essere addizionati dopo raffreddamento e, successivamente, si porta al volume desiderato con acqua purificata.

N.B. Un riscaldamento eccessivo può portare alla formazione di zucchero invertito (glucosio e fruttosio) e di caramello. In entrambi i casi cambiano sapore e colore dello sciroppo, inoltre lo zucchero è più suscettibile di fermentazione e crescita microbica.

2. DISSOLUZIONE A FREDDO

Zucchero e altri componenti la formulazione vengono dissolti in acqua purificata a freddo. Il processo di dissoluzione richiede più tempo ma il prodotto è più stabile.

N.B. Se è necessario aggiungere piccole quantità di solidi, è meglio scioglierli precedentemente nella minor quantità d'acqua possibile e quindi aggiungere la soluzione allo sciroppo.

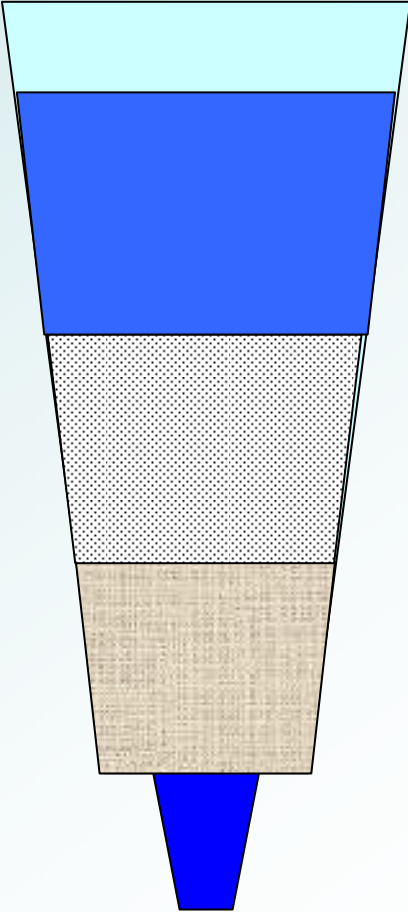
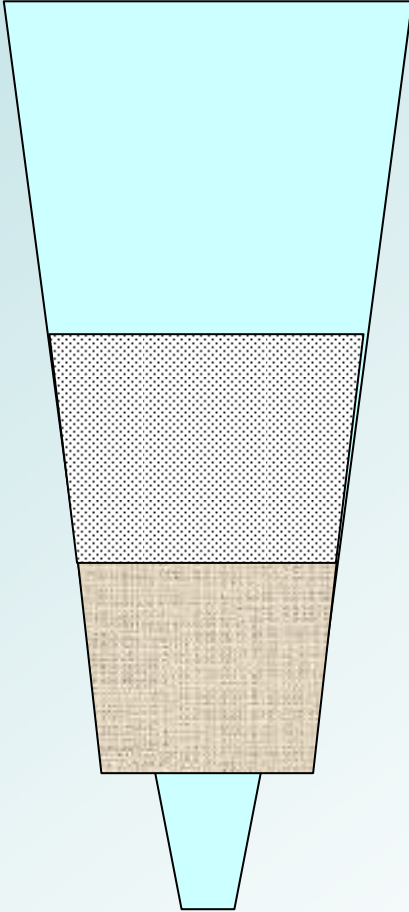
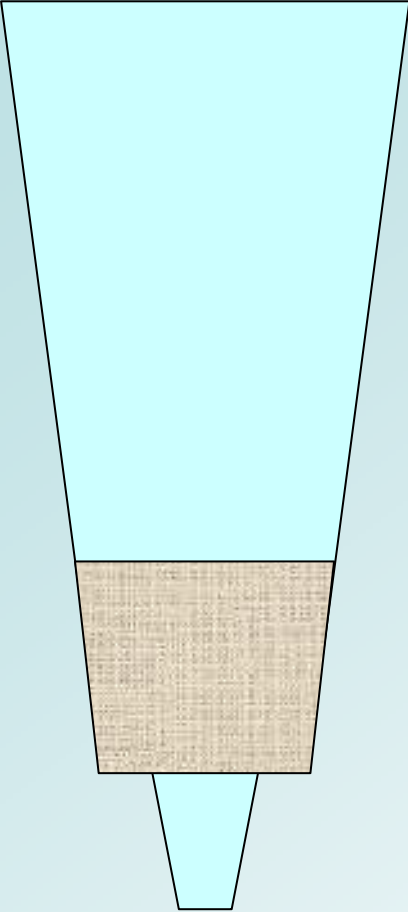
3. AGGIUNTA DI ZUCCHERO A SOLUZIONI MEDICATE O AROMATIZZATE

In alcuni casi per la preparazione di sciroppi vengono usate tinture o estratti fluidi idroalcolici ai quali viene aggiunto lo zucchero. Se le tinture o l'estratto fluido lo consentono, è possibile aggiungerli direttamente a uno sciroppo non medicato.

4. PERCOLAZIONE

Si pone il saccarosio in un percolatore il cui collo è stato preventivamente riempito con cotone idrofilo inumidito e pressato. Sul saccarosio si versa l'acqua purificata e si regola la percolazione in modo che il liquido goccioli normalmente. Se necessario si pone il percolato nel recipiente sino a completa dissoluzione dello zucchero.

percolatore



ELISIR

Sono soluzioni idroalcoliche, limpide, dolcificate e aromatizzate.

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

- sono meno viscosi e meno dolci degli sciroppi perchè contengono minori quantità di zuccheri. La capacità di mascheramento del sapore del principio attivo è minore.**
- le proporzioni acqua/alcool sono variabili e parte dell'alcool necessario per la formulazione può essere sostituito con glicerolo o propilenglicole.**

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***
- ***PEG***
- ***Dolcificanti*** (*se la concentrazione di etanolo è elevata si preferisce la saccarina al saccarosio per la maggiore solubilità in alcool*)
- ***Coloranti***

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