

# PREPARAZIONE DI UN FARMACO

Dr. Davide Zanon

# Forme farmaceutiche (ff)

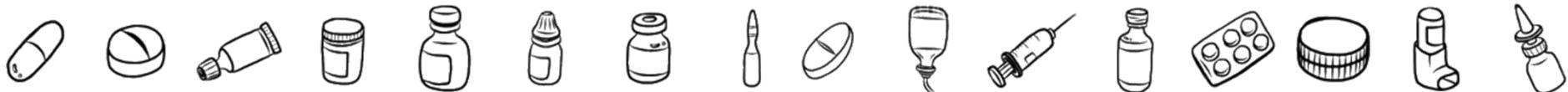
Si definisce **forma farmaceutica** ogni tipologia di medicinale presente in commercio, ed è la forma sotto cui il [farmaco](#) si presenta. Esistono svariate categorie di forme farmaceutiche suddivise per struttura morfologica, composizione chimico-fisica e indicazione [posologica](#) in base al paziente e relativa necessità terapeutica.

Una classificazione preliminare prevede tre insiemi principali:

**forme farmaceutiche solide** ([compresse](#), pillole, [capsule rigide](#), polveri, [granulati](#), farmaci suppositori)

**forme farmaceutiche semisolide** ([gel](#), [unguenti](#), lubrificanti, paste)

**forme farmaceutiche liquide** ([sciropi](#), fiale, gocce, [colliri](#)).



# Scheda tecnica del farmaco

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

The screenshot shows the top navigation bar of the AIFA website. It includes the AIFA logo, a 'HOME' button, and menu items for 'FARMACO', 'PRINCIPIO ATTIVO', 'AZIENDA', and 'AGGIORNAMENTI'. There are also icons for help, RSS, and email. Below the navigation bar is a blue banner with the text 'Benvenuti nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA' and 'Seleziona una sezione prima di effettuare una ricerca'. Underneath the banner are three circular icons: 'F' for 'Cerca Farmaco', 'PA' for 'Cerca Principio Attivo', and 'A' for 'Cerca Azienda'. To the right of these icons is a search bar with the placeholder text 'Seleziona una chiave di ricerca' and a magnifying glass icon.

## La Banca Dati Farmaci

La Banca Dati Farmaci predisposta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è l'unica banca dati ufficiale che permette la consultazione dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e dei Fogli Illustrativi (FI) aggiornati dei farmaci autorizzati in Italia. E' inoltre possibile stampare copie di ogni documento presente nella Banca Dati, acquisendo in questo modo utili informazioni che riguardano i farmaci autorizzati all'immissione in commercio in Italia. Tutti i documenti pubblicati sono stati controllati ed approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco o dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA, European Medicines Agency).

L'aggiornamento della Banca Dati è di esclusiva competenza dell'AIFA. La Banca Dati Farmaci è una banca dati pubblica, destinata a chiunque sia interessato ad acquisire informazioni aggiornate sui farmaci autorizzati in Italia.

E' uno strumento di particolare utilità per gli operatori sanitari, che hanno la costante necessità di aggiornare le loro conoscenze per poter prescrivere correttamente ed utilizzare al meglio i farmaci, ma è importante anche per i pazienti, che, consultando la Banca Dati farmaci, possono meglio comprendere i benefici e i possibili effetti indesiderati dei farmaci che sono stati loro prescritti.



# Scheda tecnica del farmaco

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Calcolare la dose ed il numero di flaconcini di Remicade necessari. Ogni flaconcino di Remicade contiene 100 mg di infliximab. Calcolare il volume totale richiesto della soluzione di Remicade ricostituita.

## ALLEGATO I

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remicade 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di infliximab. Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante. Dopo ricostituzione, ogni ml contiene 10 mg di infliximab.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

La polvere è costituita da granuli bianchi liofilizzati.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

37

Documento reso disponibile da AIFA il 05/08/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2. In condizioni asettiche, ricostituire ogni flaconcino di Remicade con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa con ago di calibro 21 gauge (0,8 mm) o più piccolo. Togliere la linguetta in alluminio del flaconcino e pulire il tappo con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool al 70%. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo in gomma e dirigere il flusso di acqua per preparazioni iniettabili verso la parete di vetro del flaconcino. Fare ruotare delicatamente la soluzione per sciogliere completamente la polvere liofilizzata. Non scuotere energicamente o a lungo. NON AGITARE. Durante la ricostituzione si può verificare la formazione di schiuma. Lasciare riposare la soluzione ricostituita per 5 minuti. Controllare che la soluzione sia da incolore a gialla ed opalescente; la soluzione può presentare alcune piccole particelle traslucide, dato che infliximab è una proteina. Non usare la soluzione se si notano particelle opache, cambiamento di colore o altri corpi estranei.
3. Diluire a 250 ml il volume totale della dose di soluzione ricostituita di Remicade utilizzando una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione. Non diluire la soluzione ricostituita di Remicade con qualsiasi altro diluente. Ciò può essere effettuato prelevando un volume di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione, dal flacone di vetro o dalla sacca per infusione da 250 ml, pari al volume di Remicade ricostituito. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di Remicade al flacone o alla sacca per infusione da 250 ml. Mescolare delicatamente.
4. Somministrare la soluzione per infusione per un tempo di infusione non inferiore a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.2). Utilizzare solo un set per infusione con un filtro in linea sterile, non pirogeno, con bassa capacità legante le proteine (diametro dei pori 1,2 micrometri o meno). Poiché non è contenuto nessun conservante, si raccomanda di iniziare la somministrazione della soluzione per infusione endovenosa non appena possibile ed entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione. Se la ricostituzione e la diluizione vengono effettuate in condizioni di asepsi, la soluzione per infusione di Remicade può essere utilizzata entro 24 ore se conservata a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. La soluzione non utilizzata non deve essere conservata per un successivo utilizzo.
5. Non sono stati condotti studi sulla compatibilità fisica e biochimica per valutare la somministrazione combinata di Remicade con altri agenti. Non somministrare Remicade in concomitanza ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa.
6. Prima della somministrazione, controllare visivamente Remicade per accertarsi dell'assenza di particelle o di cambiamento di colore. Se si osservano particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee, non utilizzare.
7. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

# Incompatibilità



"Let's face it - our relationship is doomed."

- FORME LIQUIDE
- FORME SEMISOLIDE
- FORME SOLIDE

EMULSIONI  
SOSPENSIONI  
SOLUZIONI ACQUOSE  
SOLUZIONI OLEOSE

...

PASTE  
UNGUENTI  
CREME

...

POLVERI  
COMPRESSE  
CAPSULE  
SUPPOSTE

...

# Stabilità di un farmaco

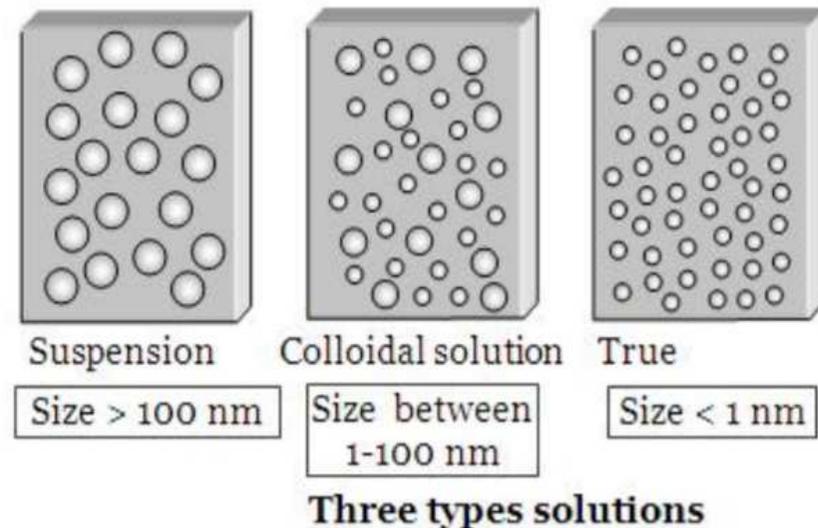
## Dipende da:

- la natura delle sostanze ed i processi che possono indurre **degradazione** (fotosensibilità, termolabilità, ecc.),
- la natura del contenitore e le possibili **interazioni** contenitore-preparazione inclusi eventuali fenomeni di adsorbimento,
- le condizioni di **conservazione**,
- la compatibilità con gli **eccipienti**,
- la possibile **degradazione degli eccipienti stessi**
- ...

# SOLUZIONI

**Una soluzione** è un sistema omogeneo nel quale il soluto è molecolarmente, disperso ossia è presente come atomi, ioni o molecole, in un solvente e il solvente normalmente rappresenta la specie predominante. Nelle soluzioni i soluti sono di dimensioni tali inferiori ad 1 nm, da non risultare visibili con l'ausilio del microscopio. Questo particolare differenza le soluzioni vere e proprie dai sistemi colloidali.

SOLUZIONI I fenomeni che portano alla solubilizzazione di un principio attivo in un solvente sono importanti in campo farmaceutico in quanto qualunque sia la forma di somministrazione è fondamentale che il farmaco sia solubilizzato nei fluidi biologici per poter essere assorbito.



# ...SOLUZIONI

La velocità di diffusione può essere modificata, in accordo con l'equazione Noyes-Whitney di variando:

- **Temperatura** (modifica la solubilità  $C_s$ );
- Agitazione (modifica lo strato diffusionale  $h$ );
- **Taglia delle particelle** (modifica l'area superficiale disponibile  $S$ );
- Viscosità (influenza il coefficiente di diffusione, presenza di cibo);
- Presenza di tensioattivi (modifica la solubilità  $C_s$ , alterando il solvente);
- **pH** (può modificare la solubilità  $C_s$  alterando la natura chimica del composto);
- Presenza di cosolventi (modifica la solubilità  $C_s$  alterando il solvente);
- Formazione di complessi (può modificare la solubilità apparente alterando la natura chimica del composto);
- Additivi (possono modificare la solubilità  $C_s$  alterando il solvente).
- **Forma cristallina** (amorfa, polimorfa; può modificare la solubilità apparente alterando la natura chimica del composto);

# EMULSIONI

Le emulsioni sono sistemi potenzialmente instabili per la tendenza delle goccioline disperse a riunirsi per ridurre l'area interfacciale e l'energia libera del sistema. Lo studio della stabilità dei sistemi dispersi è uno dei problemi più attuali della moderna chimica dei sistemi dispersi.

I principali fattori che influenzano la stabilità delle emulsioni sono:

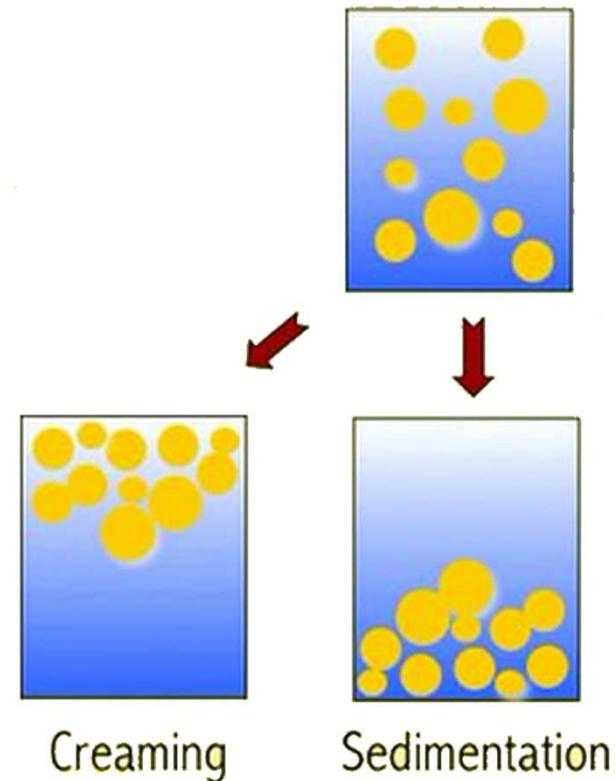
- **Tensione interfacciale** (tendenza alla coalescenza e separazione di fase). A causa dell'elevata tensione interfacciale ed all'energia superficiale ad essa associata, le goccioline della fase dispersa tendono a coalescere tra loro, formando una gocciolina unica che poi si separa dalla fase continua.
- **Tendenza alla sedimentazione** Una delle cause principali responsabili dell'instabilità dei sistemi dispersi (sospensioni, emulsioni) è dovuta all'azione della gravità, che tende a separare le fasi che compongono il sistema in relazione alla legge di Stokes (differenza di densità, taglia e viscosità).

# ...EMULSIONI

Per effetto della tendenza a sedimentare (o affiorare, legge di Stokes) ed a separarsi in due fasi distinte (tensione interfacciale ed energia libera) si possono avere i fenomeni di:

## **CREAMING e SEDIMENTAZIONE:**

E' il concentrarsi della fase dispersa al fondo o sulla superficie dell'emulsione (es. formazione della crema nel latte). Il fenomeno è regolato dalla legge di Stokes. Nel creaming e nella sedimentazione le goccioline della fase dispersa sono ancora circondate dal film di emulsionante e con una buona agitazione si può tornare alla situazione iniziale. **E' da evitare poiché rappresenta il primo passo verso la coalescenza.**

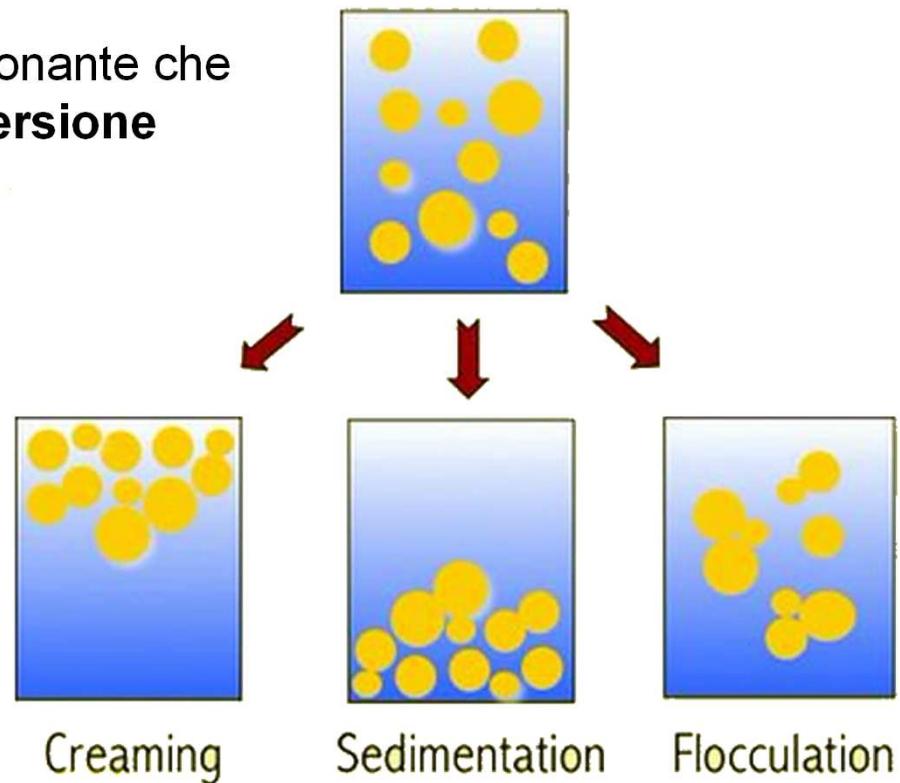


# ...EMULSIONI

## FLOCCULAZIONE (AGGREGAZIONE)

E' il processo di aggregazione dei globuli per formare degli aggregati tenuti insieme da deboli forze attrattive.

Anche in questo caso il film di emulsionante che circonda i globuli è intatto e la **ridispersione per agitazione è ancora possibile.**



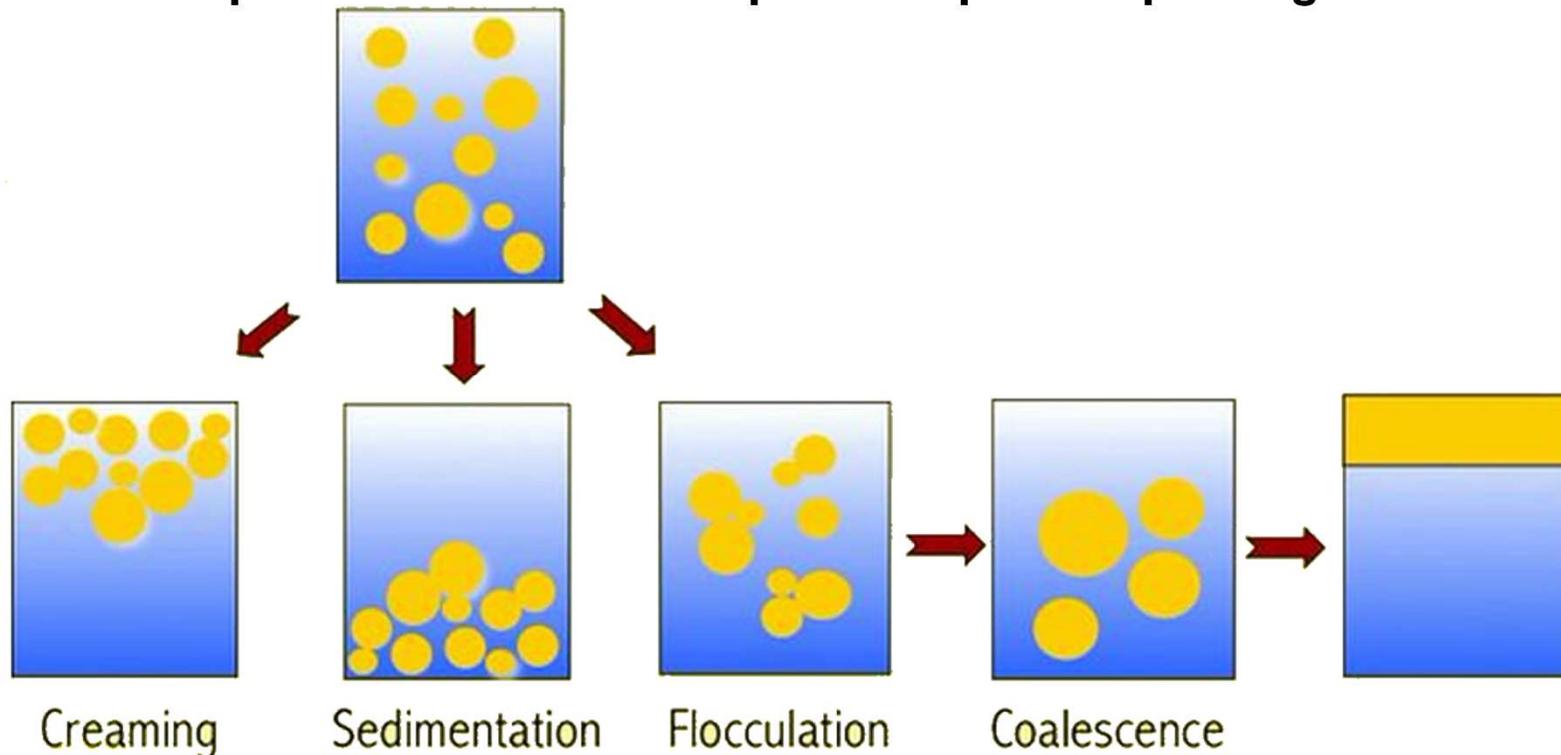
# ...EMULSIONI

## COALESCENZA E SEPARAZIONE DI FASE

La coalescenza è la fusione degli agglomerati in goccioline più grandi. **E' un fenomeno irreversibile.**

Può essere notevolmente ridotta dalla presenza di tensioattivi, che depositandosi sulle goccioline di fase dispersa, formano film molecolari particolarmente resistenti in grado di impedire la fusione degli agglomerati ed aumentano la viscosità della fase dispersa.

**Il progredire della coalescenza porta alla separazione delle fasi: l'emulsione si "rompe" definitivamente ed irreversibilmente; in questo caso non è possibile ripristinare il sistema di partenza per semplice agitazione.**





# Y-Site Injencion INcompatibility

#TPN (2in1) #TNA (3in1)	P.A.	#TPN (2in1) #TNA (3in1)	P.A.
203;204	acetazolamide	212to215	furosemide
203;204;212to215; TNA218to226	acyclovir	144;183to185; 212to215; TNA218to226	gancoclovir sodium
TNA232to235	albumin human	TNA218to226	haloperidol lactate
TNA97to104	amikacin	TNA218to226	heparin sodium
203;204	aminophylline	TNA219to226	hydromorphone HCl
212to215; TNA218to226	amphotericin B	TNA218to226	lorazepam
61;54;203;204	ampicillin sodium	212to215	methotrexate sodium
TPN ??	casprofungin acetate	TNA73**	methyldopate HCl
214;215	cefazolin sodium	212to215	metoclopramide HCl
203;204	chlorothiazide sodium	189; 212to215; TNA218to226	midazolam HCl
212to215	ciprofloxacin	212to215	mitxantrone HCl
212to215	cisplatin	TNA218to226	nalbuphine HCl
214to215;TNA220;223	cyclosporine	TNA218to226	ondansetron HCl
212to215	cytarabine	TNA218to226	pentobarbital sodium
TNA222;223	dopamine HCl	TNA218to226	phenobarbital sodium
212to215; TNA218to226	doxorubicin HCl	189;	phenytoin sodium
TNA218to226	doxycycline hyclate	212to215; TNA218to226	potassium phosphates
TNA218to226	droperidol	186;	propofol
212to215	fluorouracil	212to214	sodium bicarbonate
Handbook on injectable drugs, 17° ed.; Laurence A. Trissel		212to215; TNA218to226	sodium phosphates

# sospensioni

Le sospensioni sono **dispersioni in un liquido di un solido** formato da particelle di diametro variabile tra 0,5-1  $\mu\text{m}$  a 100 $\mu\text{m}$ , insolubili nel mezzo disperdente.

In campo farmaceutico vengono impiegate per :

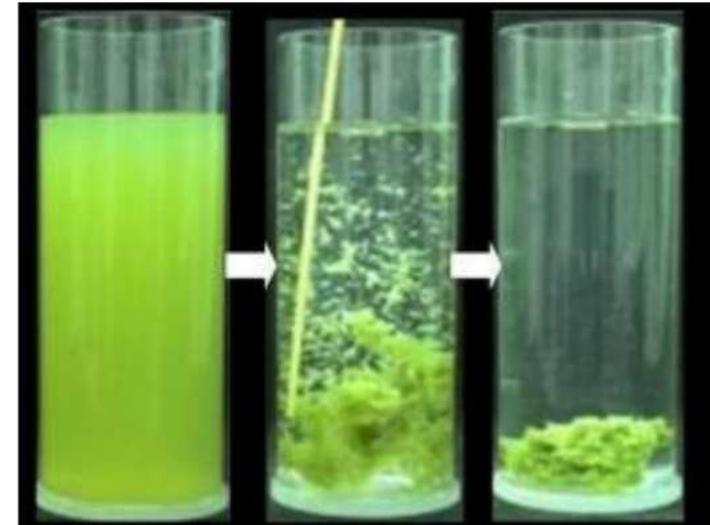
- Uso orale,
- Uso esterno (lenimenti, lozioni, pomate),
- Uso parenterale;

# ...sospensioni

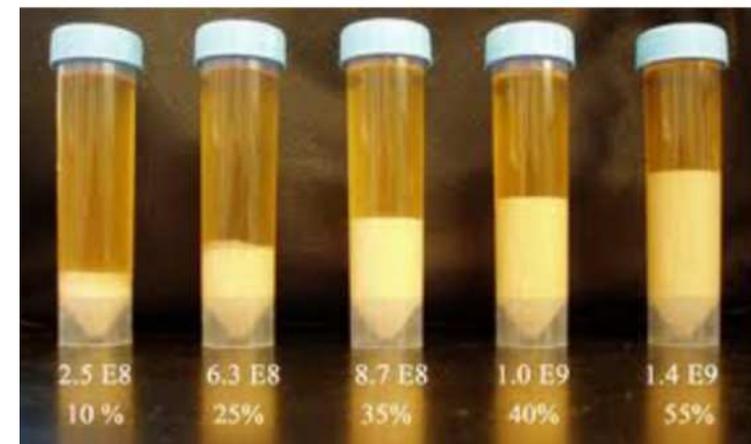
**Sedimentazione...** vedi sopra

## **Sospensione flocculata:**

Si formano flocculi leggeri (fiocchi) che lasciano uno strato di liquido sopra il sedimento; il sedimento è spugnoso e voluminoso, facilmente risospesibile per blanda agitazione.



**Sospensione deflocculata:** il sedimento si forma più lentamente; le particelle si depositano sul fondo a stretto contatto tra loro, si depositano prima le particelle più grandi poi le più fini secondo la legge di Stokes (il liquido rimane torbido a lungo); non viene inglobato liquido; le particelle più piccole si depositano negli spazi vuoti tra le più grandi e compresse dal peso delle particelle sopra (formazione di un sedimento consistente e compatto detto "cake" difficilmente risospesibile).



# FORME SOLIDE



## Role of Water (Moisture)

Role of Water in Physical Instability

Role of Water in Chemical Instability

### Physical instability

Organoleptic Changes

Changes in Drug Release

Form Changes

### Chemical instability

Drug-Excipient Interactions

Drug Interactions with  
Excipient Impurities

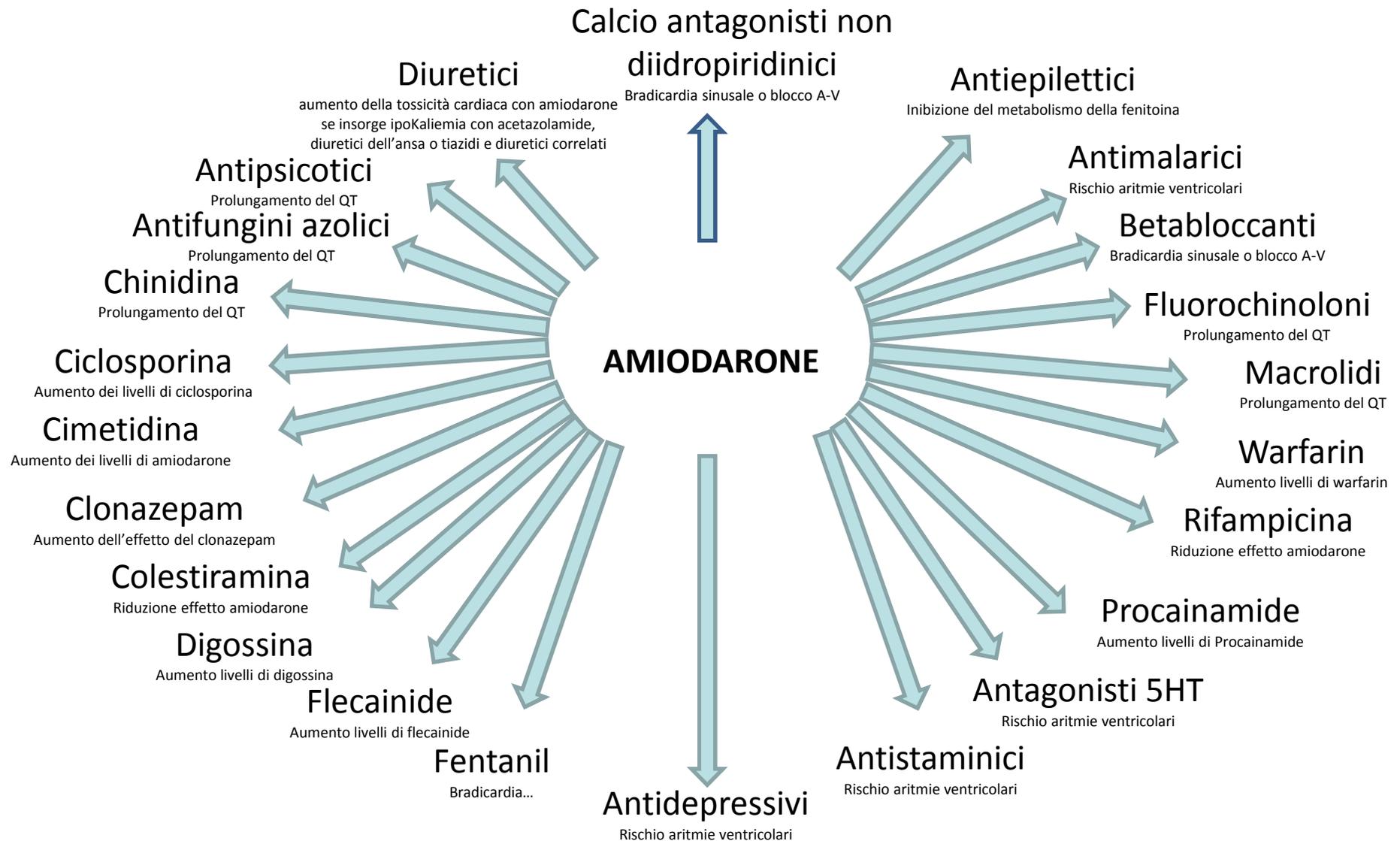
Chemical Interactions

pH Effect of Excipients

Direct Reaction of the  
Drug and Excipient

Catalysis of Drug Degradation  
Reaction by an Excipient

# Interazioni farmaco-farmaco



# memento

- Una cosa che non vedo non è detto che non ci sia
- Nella manipolazione di un farmaco vanno rispettate le indicazioni riportate in scheda tecnica
- Se un processo di manipolazione del farmaco non è descritto in letteratura **DEV'ESSERE** studiato analiticamente



GRAZIE PER LA PAZIENZA