

MICHELE AMOROSA

Principi di
**TECNICA
FARMACEUTICA**

Sesta edizione a cura di

FRANCESCO BARBATO

con la collaborazione di

ANTONIO DI STEFANO

LUCIA GRUMETTO

LISA MARINELLI

AGNESE MIRO

FABIANA QUAGLIA

FRANCESCA UNGARO

PICCIN

Opera coperta dal diritto d'autore – tutti i diritti sono riservati.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

ISBN 978-88-299-3160-6

Stampato in Italia

© 2021 by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

Autori

MICHELE AMOROSA

*Già Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica e Tossicologia
e Professore Aggregato di Tecnica e Legislazione Farmaceutica
Università degli Studi di Bologna*

Revisione a cura di

FRANCESCO BARBATO

*Già Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia,
Università degli Studi di Napoli Federico II*

ANTONIO DI STEFANO

*Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia,
Università di Chieti-Pescara "G. D'Annunzio"*

LUCIA GRUMETTO

*Professore Associato, Dipartimento di Farmacia,
Università degli Studi di Napoli Federico II*

LISA MARINELLI

*Ricercatore, Dipartimento di Farmacia,
Università di Chieti-Pescara "G. D'Annunzio"*

AGNESE MIRO

*Professore Associato, Dipartimento di Farmacia,
Università degli Studi di Napoli Federico II*

FABIANA QUAGLIA

*Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia,
Università degli Studi di Napoli Federico II*

FRANCESCA UNGARO

*Professore Associato, Dipartimento di Farmacia,
Università degli Studi di Napoli Federico II*

Ringraziamenti

Si ringraziano i Professori Patrizia Brigidi (*Formulazione di prodotti biotecnologici*), Lorenzo Rodriguez (*Liofilizzazione; Vie di somministrazione ed assorbimento dei farmaci*) e Vittorio Zecchi (*Metrologia; Fenomeni fisici della compressione; Stabilità dei farmaci*), che collaborarono con il Prof. Michele Amorosa alla stesura del testo nella precedente edizione, oggi aggiornata.

Prefazione

Per molti anni i *Principi di Tecnica Farmaceutica* del Prof. Michele Amorosa hanno rappresentato un testo di riferimento per generazioni di studenti dei corsi di laurea in Farmacia e Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, e di quanti si interessano e operano nel mondo delle scienze farmaceutiche.

L'evoluzione della tecnologia farmaceutica realizzatasi nel periodo più che ventennale trascorso dalla comparsa dell'ultima edizione, risalente al settembre del 1998, imponeva un sostanziale lavoro di aggiornamento e rielaborazione dell'opera.

La presente revisione è stata animata dall'intento di conservare l'impostazione originale, mantenendo così integra la vocazione didattica del testo. Tutti i capitoli sono stati rivisitati ed aggiornati sia nei contenuti che nella veste grafica. Per alcuni capitoli è stato necessario procedere ad una rielaborazione più profonda, soprattutto laddove le tematiche trattate hanno subito una più rapida evoluzione negli ultimi decenni. È questo il caso, ad esempio, dei capitoli che riguardano la microincapsulazione, la formulazione di prodotti biotecnologici e le più recenti tecniche di nanotecnologia farmaceutica. Parimenti, le preparazioni per inalazioni e le preparazioni farmaceutiche pressurizzate sono, in questa nuova edizione, trattate in due distinti capitoli, in linea con quanto riportato nelle farmacopee italiana ed europea vigenti. Non sono invece riportati in questa nuova edizione i cenni di legislazione sanitaria, in quanto materia in continuo aggiornamento la cui trattazione viene demandata a testi ad essa specificamente dedicati.

*Francesco Barbato
Antonio Di Stefano
Lucia Grumetto
Lisa Marinelli
Agnese Miro
Fabiana Quaglia
Francesca Ungaro*

Indice generale

Capitolo 1

■ Farmaci, forme farmaceutiche e farmacopee 1

A cura di F. Barbato

- 1.1. Farmaci e forme farmaceutiche 1
- 1.2. I ricettari e le farmacopee 3
- 1.3. La Farmacopea Internazionale e la Farmacopea Europea 4
- 1.4. La Farmacopea Ufficiale Italiana 5
- Bibliografia 16

Capitolo 2

■ Metrologia. 17

A cura di F. Barbato

- 2.1. Generalità 17
- 2.2. Metodi usati per analizzare la precisione e l'accuratezza 17
 - 2.2.1. Precisione 17
 - 2.2.2. Accuratezza 19
- 2.3. L'accuratezza nella spedizione delle ricette 21
- 2.4. Misura della massa 21
 - 2.4.1. Metodi per pesare delle piccole quantità 23
- 2.5. Misure di volume 23
 - 2.5.1. Metodi per misurare piccole quantità di liquidi 25
 - 2.5.2. Dosaggio a gocce 26
- Bibliografia 26

Capitolo 3

■ Forme farmaceutiche, vie di somministrazione e assorbimento dei farmaci 27

A cura di F. Barbato

- 3.1. Diffusione attraverso le membrane cellulari 27
- 3.2. Biodisponibilità e bioequivalenza 29
- 3.3. Effetti della forma farmaceutica sull'assorbimento dei farmaci 33
- 3.4. Vie di somministrazione ed assorbimento dei farmaci 34

- 3.4.1. Somministrazione per via parenterale 34
 - 3.4.1.1. Iniezioni endovenose 34
 - 3.4.1.2. Iniezioni i.m. e s.c. 37
- 3.4.2. Somministrazione per via rettale 38
- 3.4.3. Somministrazione per via orale 38
 - 3.4.3.1. Tempo di svuotamento gastrico 41
 - 3.4.3.2. Assunzione di liquidi e biodisponibilità dei farmaci 42
 - 3.4.3.3. Distribuzione dei farmaci assorbiti per via orale 43

Bibliografia 43

Capitolo 4

■ Le polveri 45

A cura di F. Barbato, A. Di Stefano, L. Marinelli

- 4.1. Generalità 45
- 4.2. Metodi per ottenere le polveri 46
- 4.3. Polverizzazione 47
 - 4.3.1. Proprietà dei materiali che influiscono sulla polverizzazione 47
 - 4.3.2. Meccanismi e metodi di polverizzazione 48
 - 4.3.2.1. Azione combinata dell'attrito e dell'impatto 50
- 4.4. Nanonizzazione 52
 - 4.4.1. Metodi *bottom-up* 53
 - 4.4.2. Metodi *top-down* 56
- 4.4. Classificazione delle polveri 58
- 4.5. Analisi granulometrica 58
 - 4.5.1. Analisi per setacciatura 60
 - 4.5.2. Analisi per sedimentazione 64
 - 4.5.3. Analisi con il microscopio 65
 - 4.5.4. Misura del volume delle particelle 67
 - 4.5.5. Spettroscopia a diffrazione laser 68
- 4.6. Distribuzione delle dimensioni delle particelle 69
- 4.7. Densità vera (*true density*) e densità dei granuli (*granule density*), densità d'insieme (*bulk density*) e densità di compattazione (*tapped density*) 74
 - 4.7.1. Volume della polvere prima e dopo impaccamento 77
- 4.8. Porosità 78
- 4.9. Area superficiale specifica e sua determinazione 79

- 4.10. Caratteristiche di scorrimento delle polveri 82
- 4.11. Igroscopicità delle polveri 87
 - 4.11.1. Generalità 87
 - 4.11.2. Igrometria 88
 - 4.11.3. Igroscopicità 89
- 4.12. Essiccamento di polveri e granulati 89
 - 4.12.1. Essiccamento con propagazione del calore per convezione 90
 - 4.12.2. Essiccamento con trasmissione del calore per conduzione 93
 - 4.12.3. Essiccamento con propagazione del calore per irraggiamento 94
- 4.13. Mescolamento di polveri 96
 - 4.13.1. I miscelatori 97
 - 4.13.2. Controllo dell'omogeneità 99
- 4.14. Polimorfismo 100
- Bibliografia 102

Capitolo 5

■ Le polveri come forma farmaceutica 103

A cura di F. Barbato, A. Di Stefano, L. Marinelli

- 5.1. Generalità 103
- 5.2. Polveri per uso orale 103
- 5.3. Polveri per applicazione cutanea 104
- 5.4. Polveri auricolari e polveri nasali 106
- 5.5. Polveri per soluzioni e sospensioni rettali e polveri per colliri e bagni oculari 106
- 5.6. Controlli della F.U. XII per le forme farmaceutiche in polvere 106
- 5.7. Le polveri in farmacia 107
 - 5.7.1. La polverizzazione 107
 - 5.7.2. Polveri composte 108
 - 5.7.3. Spedizione di ricette con polveri 109
- Bibliografia 110

Capitolo 6

■ Granulati e pellets 111

A cura di F. Barbato, A. Di Stefano, L. Marinelli

- 6.1. Generalità 111
- 6.2. Meccanismi di legame fra particelle di polvere 113
- 6.3. Formazione e ingrossamento dei granuli 115
- 6.4. Granulazione ad umido 116
 - 6.4.1. Impasto e granulazione attraverso reti 116
 - 6.4.2. Impasto e granulazione in miscelatori-granulatori ad alta velocità 118
 - 6.4.3. Granulazione in letto fluido 119
 - 6.4.4. Granulazione per sferonizzazione 120
- 6.5. Granulazione a secco 121
- 6.6. Altre tecniche di granulazione 121
- 6.7. Controlli tecnologici dei granulati 125
- 6.8. I granulati come forma farmaceutica 125
- 6.9. I pellets 128

- 6.9.1. Meccanismo di formazione e crescita del pellets 128
 - 6.9.1.1. Tecniche di pellettizzazione 129
- 6.9.2. Proprietà dei pellets 135
- Bibliografia 136

Capitolo 7

■ Le compresse 137

A cura di F. Barbato, A. Di Stefano, L. Marinelli

- 7.1. Generalità 137
- 7.2. Principali requisiti delle compresse 138
- 7.3. Gli eccipienti per compresse 138
- 7.4. Preparazione del materiale per la compressione 142
 - 7.4.1. Compressione diretta 143
- 7.5. Formulazione delle compresse 144
- 7.6. Le macchine comprimitrici 145
 - 7.6.1. Comprimitrice alternativa 145
 - 7.6.2. Comprimitrice rotativa 146
- 7.7. Fenomeni fisici della compressione 148
 - 7.7.1. Parametri relativi a fenomeni di carattere dinamico 148
 - 7.7.2. Parametri relativi a fenomeni di carattere statico 150
- 7.8. Controllo di qualità delle compresse 152
 - 7.8.1. Uniformità delle unità di dosaggio 152
 - 7.8.2. Uniformità di massa ed uniformità di contenuto 154
 - 7.8.3. Tempo di disaggregazione e tempo di dissoluzione 156
 - 7.8.4. Controllo della resistenza meccanica 163
 - 7.8.5. Controllo della carica microbica 165
 - 7.8.6. Controllo della stabilità 165
- 7.9. Classificazione delle compresse secondo F.U. XII 165
- Bibliografia 167

Capitolo 8

■ Compresse rivestite 169

A cura di A. Miro, F. Quaglia

- 8.1. Generalità 169
- 8.2. Requisiti dei nuclei da rivestire 170
- 8.3. Rivestimento con zucchero (confettatura) 170
- 8.4. Rivestimento con film 172
 - 8.4.1. I materiali per il rivestimento con film 173
 - 8.4.2. Messa a punto di un rivestimento con film 174
 - 8.4.3. Tecniche per il rivestimento con film 175
 - 8.4.3.1. Rivestimento in bassina 175
 - 8.4.3.2. Rivestimento in letto fluido 176
- 8.5. Rivestimenti per fini particolari 177
 - 8.5.1. Rivestimenti gastroresistenti 177
 - 8.5.2. Rivestimenti per cessione controllata 178
- 8.6. Controllo delle compresse rivestite 179
- Bibliografia 180

Capitolo 9

■ **Le capsule 181***A cura di F. Barbato, A. Di Stefano, L. Marinelli*

- 9.1. Generalità 181
- 9.2. La gelatina 181
- 9.3. Altri componenti degli involucri 184
- 9.4. Tipi di capsule della F.U. XII 184
- 9.5. Capsule di gelatina rigide 185
 - 9.5.1. Fabbricazione dell'involucro 185
 - 9.5.2. Riempimento e chiusura delle capsule rigide 185
- 9.6. Capsule di gelatina molli 186
 - 9.6.1. I componenti dell'involucro 187
 - 9.6.2. Formulazione del contenuto 187
 - 9.6.3. Fabbricazione e riempimento delle capsule di gelatina molli 188
- 9.7. Capsule gastroresistenti 189
- 9.8. Capsule a cessione modificata 189
- 9.9. Controllo delle capsule 189
- 9.10. Le capsule in farmacia 190
- Bibliografia 191

Capitolo 10

■ **Le pillole e le pastiglie 193***A cura di F. Barbato*

- 10.1. Le pillole 193
 - 10.1.1. Preparazione delle pillole 194
 - 10.1.2. Controllo delle pillole 195
- 10.2. Le pastiglie e le paste 195
- Bibliografia 197

Capitolo 11

■ **Le soluzioni e le loro proprietà 199***A cura di F. Barbato*

- 11.1. Generalità 199
- 11.2. Le basi fisiche del processo di dissoluzione 199
- 11.3. Metodi per indicare la concentrazione delle soluzioni 202
- 11.4. Solubilità e solubilità approssimata 204
- 11.5. Determinazione della solubilità 205
- 11.6. Fattori che influiscono sulla solubilità di solidi in acqua 205
 - 11.6.1. Temperatura 205
 - 11.6.2. Dimensioni delle particelle 206
 - 11.6.3. pH 207
 - 11.6.4. Aggiunta di altri solventi (cosolventi) 209
 - 11.6.5. Aggiunta di tensioattivi (solubilizzazione) 209
 - 11.6.6. Formazione di complessi ed aggiunta di sostanze idrotrope 210

- 11.7. Velocità di soluzione 211
 - 11.7.1. Fattori che influiscono sulla velocità di soluzione in vitro 212
- 11.8. Ripartizione di un soluto fra liquidi non miscibili 213
 - 11.8.1. Fenomeni controllati dal coefficiente di ripartizione 214
 - 11.8.2. Determinazione del coefficiente di ripartizione 215
- 11.9. Proprietà colligative delle soluzioni 215
 - 11.9.1. Pressione osmotica 215
- Bibliografia 217

Capitolo 12

■ **L'acqua per impieghi farmaceutici. . 219***A cura di F. Barbato*

- 12.1. L'acqua come solvente 219
- 12.2. Metodi per ottenere l'acqua per impieghi farmaceutici 220
- 12.3. Le sostanze pirogene 221
- 12.4. Preparazione di acqua depurata per distillazione (acqua distillata) 223
- 12.5. Preparazione di acqua depurata con le resine scambiatrici di ioni 223
- 12.6. Preparazione di acqua depurata per osmosi inversa 226
- 12.7. Preparazione di acqua depurata per ultrafiltrazione 226
- 12.8. Conservazione e distribuzione dell'acqua per impieghi farmaceutici 226
- Bibliografia 227

Capitolo 13

■ **Essiccamento di soluzioni e sospensioni 229***A cura di L. Grumetto*

- 13.1. Essiccamento per nebulizzazione (spray-drying) 229
- 13.2. Liofilizzazione 230
 - 13.2.1. Fase di congelamento 232
 - 13.2.2. Fase di essiccamento primario 234
 - 13.2.3. Fase di essiccamento secondario o desorbimento 235
- Bibliografia 236

Capitolo 14

■ **Fenomeni interfacciali 237***A cura di A. Di Stefano, L. Marinelli*

- 14.1. Generalità 237
- 14.2. Tensione superficiale e tensione interfacciale 237

- 14.2.1. Metodi per misurare la tensione superficiale 239
 - 14.2.1.1. Metodo basato sul peso delle gocce 240
 - 14.2.1.2. Tensiometro di du Noüy 241
 - 14.2.1.3. Metodo di risalita capillare 243
- 14.3. Tensioattivi 244
 - 14.3.1. Classificazione dei tensioattivi 245
- 14.4. Bilancio idrofilo-lipofilo 245
- 14.5. Interfaccia solido-liquido e bagnabilità di superfici solide 248
- 14.6. Fenomeni di adsorbimento alle interfacce solido-gas e solido-liquido 249
 - 14.6.1. Adsorbimento all'interfaccia solido-gas 251
 - 14.6.2. Adsorbimento all'interfaccia solido-liquido 253
 - 14.6.2.1. Fattori che influiscono sull'adsorbimento da soluzioni 254
 - 14.6.3. Utilizzazione in farmacia dei fenomeni di adsorbimento 254
- Bibliografia 255

Capitolo 15

■ Elementi di reologia. 257

A cura di A. Di Stefano, L. Marinelli

- 15.1. Generalità 257
- 15.2. Viscosità e fluidi newtoniani 257
 - 15.2.1. Fluidi newtoniani 259
- 15.3. Fluidi non newtoniani 260
 - 15.3.1. Fluidi plastici 260
 - 15.3.2. Fluidi pseudoplastici 260
 - 15.3.3. Fluidi dilatanti 261
 - 15.3.4. Fluidi con tissotropia 262
 - 15.3.5. Fluidi antitissotropici 265
 - 15.3.6. Fluidi con reopessia 266
- 15.4. Viscoelasticità 266
- 15.5. Determinazione della viscosità 270
 - 15.5.1. Viscosimetri capillari 270
 - 15.5.2. Viscosimetro a caduta di sfera 271
 - 15.5.3. Viscosimetri rotazionali 272
 - 15.5.3.1. Viscosimetri a cilindri concentrici 272
 - 15.5.3.2. Viscosimetri a piatti paralleli 273
 - 15.5.3.3. Viscosimetri cono-piastra 274
- Bibliografia 275

Capitolo 16

■ Le dispersioni colloidali 277

A cura di F. Barbato, F. Ungaro

- 16.1. Generalità 277
- 16.2. Colloidi liofilo e colloidi liofobi 277
- 16.3. Preparazione delle dispersioni colloidali 279

- 16.4. Purificazione dei colloidi 280
 - 16.4.1. Dialisi, elettrodialisi e ultrafiltrazione 280
- 16.5. Proprietà cinetiche dei colloidi 282
 - 16.5.1. Movimenti browniani 282
 - 16.5.2. Diffusione 282
 - 16.5.3. Sedimentazione 283
- 16.6. Effetto Donnan di membrana 283
- 16.7. Viscosità 284
- 16.8. Proprietà ottiche 285
- 16.9. Proprietà elettriche delle interfacce 286
 - 16.9.1. Doppio strato elettrico e potenziale zeta 287
- 16.10. Stabilità fisica delle dispersioni colloidali 289
- 16.11. Coacervazione 292
- 16.12. Colloidi di associazione 292
 - 16.12.1. Struttura delle micelle 293
- 16.12. I geli 294
- 16.13. Applicazioni farmaceutiche 295
- Bibliografia 296

Capitolo 17

■ Le emulsioni. 297

A cura di F. Barbato, A. Miro, F. Ungaro

- 17.1. Generalità 297
- 17.2. Impiego dei tensioattivi nelle emulsioni 299
- 17.3. Complessi interfacciali 300
- 17.4. I colloidi idrofili come stabilizzanti di emulsioni 300
- 17.5. Fattori determinanti il tipo di emulsione 301
- 17.6. Inversione di fase 302
- 17.7. Riconoscimento del tipo di emulsione 302
- 17.8. L'instabilità fisica delle emulsioni 303
 - 17.8.1. Creaming 303
 - 17.8.2. Flocculazione 304
 - 17.8.3. Coalescenza e rottura 304
- 17.9. Eccipienti impiegati nella preparazione delle emulsioni 305
 - 17.9.1. Tensioattivi 305
 - 17.9.1.1. Tensioattivi anionici 306
 - 17.9.1.2. Tensioattivi cationici 309
 - 17.9.1.3. Tensioattivi anfionici 309
 - 17.9.1.4. Tensioattivi non ionici 310
 - 17.9.2. Sostanze ad azione stabilizzante 314
 - 17.9.3. Altri additivi 317
- 17.10. Preparazione delle emulsioni 318
 - 17.10.1. Calcolo della quantità di tensioattivo e scelta del tensioattivo 318
 - 17.10.2. Dispersione delle fasi 320
- 17.11. Valutazione della stabilità delle emulsioni 321
- 17.12. Preparazione delle emulsioni in farmacia 322
- 17.13. Microemulsioni 322
- Bibliografia 323

Capitolo 18

■ Le sospensioni 325

A cura di F. Barbato, A. Miro, F. Ungaro

- 18.1. Generalità 325
- 18.2. Sospensioni flocculate e sospensioni deflocculate 326
- 18.3. Fattori che favoriscono la flocculazione 328
- 18.4. Proprietà reologiche delle sospensioni 328
- 18.5. Formulazione delle sospensioni 328
- 18.6. Preparazione delle sospensioni in farmacia 329
- Bibliografia 330

Capitolo 19

■ Formulazione dei medicinali in soluzione 331

A cura di F. Barbato, A. Miro

- 19.1. Generalità 331
- 19.2. Correzione del gusto 331
- 19.3. Conservazione dall'inquinamento microbico 332
- 19.4. I conservanti 334
- 19.5. Gli sciroppi 338
 - 19.5.1. Sciroppo semplice 338
 - 19.5.2. Sciroppi per la correzione del gusto 340
 - 19.5.3. Sciroppi a preparazione estemporanea 340
 - 19.5.4. Conservazione ed etichette 341
- 19.6. Gli elisir 341
- 19.7. Le soluzioni alcoliche (Alcooliti) 342
- 19.8. Le soluzioni oleose (Oleoliti) 343
- 19.9. Le soluzioni gliceriche (Gliceriti) 344
- 19.10. Gocce 344
- Bibliografia 345

Capitolo 20

■ Preparati per uso dermatologico. . . 347

A cura di A. Di Stefano, L. Marinelli

- 20.1. Generalità 347
- 20.2. Alcuni caratteri anatomici e fisiologici della pelle 347
 - 20.2.1. Epidermide 348
 - 20.2.2. Derma 350
 - 20.2.3. Annessi della pelle 351
 - 20.2.4. Irrorazione sanguigna 352
 - 20.2.5. La funzione barriera della pelle 353
- 20.3. Regioni bersaglio dei preparati dermatologici 353
- 20.4. Vie di penetrazione nel tessuto vivente 355
- 20.5. Diffusione attraverso membrane 356
- 20.6. Metodi per studiare la cessione e l'assorbimento percutaneo di p.a. 357
- 20.7. Forme farmaceutiche dermatologiche 359

- 20.7.1. I più comuni eccipienti per preparazioni semisolide per applicazione cutanea 360

- 20.7.1.1. Eccipienti lipofili 361

- 20.7.1.2. Eccipienti idrofili 367

- 20.7.1.3. Classificazione delle preparazioni semisolide 368

- 20.7.2. Formulazione di preparazioni semisolide per applicazione cutanea medicate 373

- 20.7.3. Metodi per preparare preparazioni semisolide medicate 374

- 20.8. Controlli sulle preparazioni semisolide per applicazione cutanea 375

- 20.8.1. Caratteristiche reologiche e consistenza 377

- 20.8.2. Capacità di spandimento 378

- 20.8.3. Dimensioni delle particelle 378

- 20.8.4. Fenomeni di allergia e di sensibilizzazione 379

Bibliografia 379

Capitolo 21

■ I suppositori e gli ovuli 381

A cura di A. Di Stefano, L. Marinelli

- 21.1. I suppositori 381
 - 21.1.1. Generalità 381
- 21.2. Le supposte 382
 - 21.2.1. Gli eccipienti per supposte 383
 - 21.2.1.1. Eccipienti lipofili 383
 - 21.2.1.2. Eccipienti idrosolubili 384
 - 21.2.1.3. Eccipienti idrodispersibili 385
 - 21.2.2. Requisiti degli eccipienti 385
 - 21.2.3. Prove di biodisponibilità 386
 - 21.2.4. Preparazione delle supposte 387
 - 21.2.4.1. Gli stampi 387
 - 21.2.4.2. Capacità degli alveoli e fattore di sostituzione 387
- 21.3. Capsule rettali 389
- 21.4. Ovuli 389
- 21.5. Controllo tecnologico dei suppositori e degli ovuli 390
- Bibliografia 393

Capitolo 22

■ La sterilizzazione. 395

A cura di F. Barbato, L. Grumetto

- 22.1. Generalità 395
- 22.2. Principali parametri per la valutazione dei processi di sterilizzazione 398
- 22.3. Indicatori biologici 400
- 22.4. Sterilizzazione con il calore 401
 - 22.4.1. Sterilizzazione con vapore saturo sotto pressione 402

- 22.4.1.1. Le autoclavi 405
- 22.4.2. Vapore acqueo a pressione normale (vapore fluente: 100 °C) 407
- 22.4.3. Riscaldamento con un battericida 408
- 22.4.4. Sterilizzazione con il calore secco 408
- 22.5. Sterilizzazione mediante gas 410
- 22.6. Sterilizzazione mediante radiazioni 411
- 22.7. Sterilizzazione mediante gas-plasma 412
- 22.8. Sterilizzazione per filtrazione 412
- 22.9. Preparazione asettica 415
- Bibliografia 416

Capitolo 23

■ Preparazioni per uso parenterale . . . 417

A cura di A. Miro, F. Quaglia

- 23.1. Generalità 417
- 23.2. Vie di somministrazione parenterale 417
- 23.3. Classificazione delle preparazioni parenterali 420
- 23.4. Soluzioni parenterali di grande volume 421
- 23.5. Altre soluzioni 423
- 23.6. Requisiti delle preparazioni per uso parenterale 424
 - 23.6.1. Sterilità 424
 - 23.6.2. Verifica per l'assenza di effetti pirogeni 425
 - 23.6.3. Ricerca di endotossine batteriche (Limulus test) 426
- 23.7. Aspetti chimico-fisici dei preparati parenterali liquidi 427
 - 23.7.1. Tonicità 427
 - 23.7.2. Isoidria 428
 - 23.7.3. Fenomeni ossidativi 429
 - 23.7.4. Protezione dall'inquinamento microbico 429
- 23.8. Veicoli 430
 - 23.8.1. Acqua per preparazioni iniettabili 430
 - 23.8.2. Cosolventi 431
 - 23.8.3. Oli per preparazioni iniettabili 431
 - 23.8.4. Sostanze coadiuvanti 432
- 23.9. Contaminazione particellare delle soluzioni 433
- 23.10. Volume estraibile 434
- 23.11. Contenitori 435
 - 23.11.1. Contenitori in vetro 435
 - 23.11.2. Contenitori in materiale plastico 437
 - 23.11.3. Chiusure in materiale elastomero 439
- 23.12. Cenni sulla produzione industriale di preparazioni per uso parenterale 440
 - 23.12.1. Soluzioni iniettabili 442
 - 23.12.2. Sospensioni iniettabili 442
 - 23.12.3. Emulsioni iniettabili 443
 - 23.12.4. Polveri per preparazioni iniettabili 444
- Bibliografia 445

Capitolo 24

■ Preparati per uso oftalmico 447

A cura di A. Miro, F. Quaglia

- 24.1. Generalità 447
- 24.2. Preparati per uso oftalmico 449
- 24.3. Colliri 450
 - 24.3.1. Sterilità 451
 - 24.3.2. Preservazione dall'inquinamento microbico e confezionamento 452
 - 24.3.3. Tonicità 453
 - 24.3.4. Concentrazione idrogenionica 453
 - 24.3.5. Viscosità 454
- 24.4. Bagni oculari 454
- 24.5. Polveri per colliri e per bagni oculari 455
- 24.6. Preparazioni oftalmiche semisolide 455
- 24.7. Inserti oftalmici 456
- Bibliografia 456

Capitolo 25

■ Preparazioni per inalazione 457

A cura di F. Barbato, F. Ungaro

- 25.1. Generalità 457
- 25.2. Caratteri anatomici e fisiologici delle vie aeree 458
- 25.3. Deposizione del farmaco alle vie aeree 460
- 25.4. Preparazioni liquide per nebulizzazione 461
 - 25.4.1. Generalità 461
 - 25.4.2. I nebulizzatori 462
 - 25.4.3. Formulazioni liquide per nebulizzazione 463
- 25.5. Preparazioni per inalazione pressurizzate 464
 - 25.5.1. Generalità 464
 - 25.5.2. Gli inalatori pressurizzati predosati 464
 - 25.5.2. Formulazioni per preparazioni pressurizzate per inalazione 466
- 25.6. Polveri per inalazione 468
 - 25.6.1. Generalità 468
 - 25.6.2. Gli inalatori di polveri secche (DPI) 468
 - 25.6.3. Polveri secche per inalazione 469
- 25.7. Saggi previsti dalla Farmacopea sulle preparazioni per inalazione 471
- Bibliografia 473

Capitolo 26

■ Preparazioni farmaceutiche pressurizzate 475

A cura di F. Quaglia, F. Ungaro

- 26.1. Generalità 475
- 26.2. I propellenti 476
 - 26.2.1. Gas liquefatti 476
 - 26.2.2. Gas compressi 479

- 26.2.3. Pressione ed equazione di stato dei gas perfetti 479
- 26.3. La formulazione 482
 - 26.3.1. Soluzioni pressurizzate 482
 - 26.3.2. Sospensioni pressurizzate 482
 - 26.3.3. Emulsioni pressurizzate 483
 - 26.3.4. Formulazioni semisolide 484
- 26.4. I contenitori 484
 - 26.4.1. Riempimento dei contenitori 486
- Bibliografia 486

Capitolo 27

■ Preparati ottenuti da droghe vegetali. 487

A cura di A. Miro, F. Quaglia

- 27.1. Generalità 487
- 27.2. Le droghe vegetali in polvere 490
- 27.3. Soluzioni estrattive 491
 - 27.3.1. Infusi 491
 - 27.3.2. Decotti 492
 - 27.3.3. Tisane 492
 - 27.3.4. Estratti 493
 - 27.3.5. Estratti liquidi (Extracta fluida) 499
 - 27.3.6. Estratti molli (Extracta spissa) 499
 - 27.3.7. Estratti secchi (Extracta sicca) 500
 - 27.3.8. Tinture (Tincturae) 500
 - 27.3.9. Oleoresine (Oleoresina) 501
- 27.4. Essenze (Aetherolea) 502
- 27.5. Gli idrolati 506
- 27.6. Gli alcoolati 508
- Bibliografia 509

Capitolo 28

■ Forme farmaceutiche a rilascio modificato. 511

A cura di F. Quaglia, F. Ungaro

- 28.1. Generalità 511
- 28.2. Forme farmaceutiche a rilascio modificato 511
- 28.3. Considerazioni farmacocinetiche nelle formulazioni a rilascio prolungato 514
- 28.4. Architettura delle f.f. a rilascio modificato e meccanismi di rilascio del p.a. 516
 - 28.4.1. Sistemi controllati dalla diffusione 517
 - 28.4.1.1. Sistemi formati da polimeri insolubili in acqua 517
 - 28.4.1.2. Sistemi formati da polimeri rigonfiabili 520
 - 28.4.2. Sistemi biodegradabili 521
- 28.5. Sistemi a rilascio modificato per via orale 523
 - 28.5.1. Sistemi rivestiti 523
 - 28.5.2. Pompa osmotica elementare 525

- 28.5.3. Sistemi matriciali 527
- 28.5.4. Controllo del sito di rilascio 527
- 28.5.5. Considerazioni farmacocinetiche 528
- 28.6. Sistemi a rilascio modificato per via transdermica 529
 - 28.6.1. Sistemi reservoir 531
 - 28.6.2. Sistemi a matrice 532
- 28.7. Forme farmaceutiche a rilascio modificato per via parenterale - Impianti 532
- 28.8. Sistemi per uso oftalmico 535
- 28.9. Sistemi intravaginali 535
- Bibliografia 536

Capitolo 29

■ Microincapsulazione 537

A cura di F. Quaglia, F. Ungaro

- 29.1. Generalità 537
- 29.2. Il nucleo ed i materiali di rivestimento 538
- 29.3. Metodi di microincapsulazione 539
 - 29.3.1. Polimerizzazione interfacciale 539
 - 29.3.2. Coacervazione 540
 - 29.3.3. Gelazione ionotropica 542
 - 29.3.4. Spray-drying 543
 - 29.3.5. Spray-congealing 544
 - 29.3.6. Tecniche in emulsione 544
 - 29.3.7. Altre tecniche 546
- Bibliografia 547

Capitolo 30

■ Nanotecnologie farmaceutiche . . . 549

A cura di F. Quaglia, F. Ungaro

- 30.1. Generalità 549
- 30.2. Nanofarmaci 551
- 30.3. Internalizzazione cellulare di nanovettori 553
- 30.4. Principali vie di somministrazione dei nanofarmaci 554
 - 30.4.1. Via endovenosa 554
 - 30.4.2. Altre vie di somministrazione 556
- 30.5. Liposomi 557
 - 30.5.1. Definizioni e generalità 557
 - 30.5.2. Composizione 558
 - 30.5.3. Formulazione 559
 - 30.5.4. Produzione 562
- 30.6. Nanoparticelle polimeriche 564
 - 30.6.1. Definizioni e generalità 564
 - 30.6.2. Formulazione 565
 - 30.6.3. Produzione 566
- 30.7. Altri nanosistemi per la veicolazione di farmaci 568
- Bibliografia 570

Capitolo 31

■ **Formulazione di prodotti biotecnologici 571***A cura di F. Quaglia, F. Ungaro*

- 31.1. Generalità 571
 - 31.2. Formulazione di peptidi e proteine 572
 - 31.2.1. Instabilità fisica di farmaci proteici 573
 - 31.2.2. Instabilità chimica di farmaci proteici 574
 - 31.2.3. Vie di somministrazione 575
 - 31.2.4. Formulazione 577
 - 31.2.5. Proteine PEGilate 579
 - 31.3. Formulazione di vaccini 581
 - 31.3.1. Vaccinazione mucosale 584
 - 31.4. Formulazione di anticorpi monoclonali 585
 - 31.5. Formulazione di acidi nucleici 588
 - 31.5.1. Vettori non virali per il rilascio modificato di acidi nucleici 591
- Bibliografia 592

Capitolo 32

■ **Stabilità dei farmaci 593***A cura di F. Barbato*

- 32.1. Fattori chimici di instabilità dei farmaci 593
 - 32.1.1. Idrolisi 593
 - 32.1.1.1. Metodi di protezione contro l'idrolisi 594
 - 32.1.2. Ossidazione 596
 - 32.1.2.1. Autossidazione di grassi e oli 596
 - 32.1.2.2. Metodi di protezione contro l'ossidazione 598
 - 32.1.3. Racemizzazione 601
 - 32.1.4. Degradazione fotochimica 601
 - 32.1.5. Fattori fisici di degradazione dei farmaci 602
- 32.2. Determinazione della velocità di decomposizione dei farmaci 602
 - 32.2.1. Reazioni del primo ordine 603
 - 32.2.2. Reazioni di pseudo primo ordine 604
 - 32.2.3. Reazioni del secondo ordine 604
 - 32.2.4. Reazioni di ordine zero 605
- 32.3. Prove di stabilità dei farmaci e delle forme farmaceutiche 606
 - 32.3.1. Determinazione del tempo di vita di una forma farmaceutica 606

- 32.3.2. Incremento della temperatura 606
 - 32.3.3. Effetto del pH 607
 - 32.3.4. Reazioni fotochimiche 608
- Bibliografia 608

Capitolo 33

■ **Materiale per medicazione e per suture 609***A cura di F. Barbato*

- 33.1. Generalità 609
 - 33.2. Cerotti 610
 - 33.3. Ovatta 611
 - 33.3.1. Ovatta di cotone idrofilo per uso sanitario (cotone idrofilo) 611
 - 33.3.2. Ovatta di viscosa idrofila per uso sanitario 612
 - 33.4. Cellulosa ossidata (garza assorbibile) 612
 - 33.5. Spugna di gelatina assorbibile 613
 - 33.6. Fili sterili per uso chirurgico 613
 - 33.6.1. Fili riassorbibili 613
 - 33.6.2. Fili non riassorbibili 614
 - 33.6.3. Fili sterili per uso veterinario 615
 - 33.7. Le garze idrofile 615
 - 33.8. Fasce idrofile 616
 - 33.9. Zaffi 617
- Bibliografia 618

Capitolo 34

■ **Omeopatia e preparati omeopatici . 619***A cura di L. Grumetto, A. Miro*

- 34.1. Generalità 619
 - 34.2. Materie prime 626
 - 34.3. Tinture madri, soluzioni e triturazioni 627
 - 34.4. Le diluizioni hahnemanniane 628
 - 34.5. Forme farmaceutiche 629
 - 34.6. La prescrizione omeopatica 630
 - 34.7. Somministrazione e conservazione dei rimedi omeopatici 631
- Bibliografia 632

*Tabelle A, B, C 633**Indice analitico 637*

Principali abbreviazioni

- B.P. = British Pharmacopeia (Farmacopea Britannica)
- DAB = Deutsches Arzneibuch (Farmacopea Tedesca)
- D.C.I. = Denominazione Comune Internazionale
- D.C.It. = Denominazione Comune Italiana
- Eur.Ph. = European Pharmacopeia (Farmacopea Europea) (= Ph.Eur.)
- F.U. = Farmacopea Ufficiale italiana (seguita da un numero romano per indicare l'edizione)
- GMP = Good Manufacturing Practices – Norme di buona fabbricazione (per l'industria)
- HAB = Homöopathisches Arzneibuch (Farmacopea Omeopatica Tedesca)
- NBP = Norme di Buona Preparazione (per preparati galenici e magistrali)
- NF = National Formulary (Formulario nazionale degli Stati Uniti d'America)
- OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità (= WHO)
- Ph.Eur. = Pharmacopée Européenne (Farmacopea Europea) (= Eur.Ph.)
- Ph.F. = Pharmacopée Française (Farmacopea Francese)
- Ph.H. = Pharmacopea Helvetica (Farmacopea Confederazione Elvetica)
- Ph.I. = Pharmacopée Internationale (Farmacopea Internazionale)
- USP = United States Pharmacopeia (Farmacopea degli Stati Uniti d'America)
- WHO = World Health Organization (= OMS)