

SECONDA  
EDIZIONE

# PRINCIPI DI TECNOLOGIA FARMACEUTICA



a cura di

**Paolo Colombo, Franco Alhaique, Carla Caramella  
Bice Conti, Andrea Gazzaniga, Elena Vidale**



CASA EDITRICE AMBROSIANA

# Principi di Tecnologia farmaceutica

a cura di

**Paolo Colombo, Franco Alhaique, Carla Caramella, Bice Conti,  
Andrea Gazzaniga, Elena Vidale**

Testi di

Marco Adami, Franco Alhaique, Mariella Artusi, Giampiero Bettinetti, Ruggero Bettini, Bice Conti, Pietro Bisiacchi,  
Maria Cristina Bonferoni, Simone Lombardi Borgia, Fabrizio Bortolotti, Susi Burgalassi, Francesca Buttini,  
Stefano Cagnani, Ivo Caldera, Paolo Caliceti, Carla Caramella, Maria Eugenia Carlotti, Antonella Casiraghi,  
Pierluigi Catellani, Luigi Cattel, Roberta Cavalli, Matteo Cerea, Giancarlo Ceschel, Patrizia Chetoni,  
Francesco Cilurzo, Maurizio Cini, Daniela Cocconi, Bruno Michele Colombo, Gaia Colombo, Paolo Colombo,  
Alessandro Dalpiaz, Maria Dorly Del Curto, Anna Maria Fadda, Franca Ferrari, Elisabetta Ferro,  
Anastasia Anna Foppoli, Flavio Forni, Massimo Fresta, Marina Gallarate, Mariarosa Gasco, Elisabetta Gavini,  
Andrea Gazzaniga, Paolo Giunchedi, Giuliano Grandolini, Enzo Lencioni, Paola Maffei,  
Lorenzo Giovanni Mantovani, Alessandra Maroni, Enea Menegatti, Paola Milla, Paola Minghetti, Tiziana Modena,  
Luisa Montanari, Daniela Monti, Ivano Morlacchi, Sara Nicoli, Luca Palugan, Nadia Passerini, Franca Pavanetto,  
Paola Perugini, Rosario Pignatello, Giovanni Puglisi, Enrico Ragazzi, Alessandro Regola, Dimitri Rekkas,  
Maurizio Ricci, Lorenzo Rodriguez, Alessandra Rossi, Carlo Rossi, Silvia Rossi, Marco Fabrizio Saettone,  
Giuseppina Sandri, Patrizia Santi, Angelo Scatturin, Chiara Sinico, Fabio Sonvico, Milena Sorrenti,  
Luigi Tagliapietra, Maria Cristina Tiralti, Elena Ugazio, Carlo Vecchio, Elena Vidale, Lucia Zema



CASA EDITRICE AMBROSIANA

# Sommario

## **A** Aspetti generali delle tecnologie farmaceutiche

### **CAPITOLO 1**

#### **Farmaci e forme farmaceutiche**

*Paolo Colombo, Elena Vidale*

1.1	Farmaci e forme farmaceutiche	3
1.2	Glossario	4
1.3	Forme farmaceutiche e vie di somministrazione	5
1.4	Cenni di sviluppo di prodotti farmaceutici	6
1.5	Proprietà intellettuali	6

### **CAPITOLO 2**

#### **Farmacopee**

*Luisa Montanari, Paola Minghetti, Francesco Cilurzo*

2.1	Evoluzione storica	8
2.2	Ruolo della Farmacopea nell'inquadramento tecnico-regolamentare della qualità dei medicinali	10
2.3	La Farmacopea Europea	11
2.3.1	Ottava edizione	12
2.3.2	La procedura di certificazione	15
2.4	La Farmacopea Ufficiale Italiana (FU)	15
2.4.1	L'elaborazione della FU	15
2.4.2	Dodicesima edizione	15
2.5	United States Pharmacopoeia – National Formulary (USP-NF)	18
2.6	La Farmacopea Internazionale (Ph.Int.)	19
2.7	Il processo di armonizzazione	20
2.8	Altri testi di consultazione	21

### **CAPITOLO 3**

#### **Metrologia**

*Flavio Forni*

3.1	Sistema Internazionale delle unità di misura	22
3.1.1	Unità anglosassoni	24
3.2	La determinazione di una grandezza	24
3.2.1	Metodi per la determinazione in farmacia di piccole quantità di sostanze solide	25
3.2.2	Metodi per la determinazione in farmacia di sostanze liquide	25

### **CAPITOLO 4**

#### **Cenni di statistica**

*Luca Palugan*

4.1	Indagine statistica	27
4.2	Dati statistici	28
4.3	Rappresentazione grafica dei dati	29
4.4	Elaborazione dei dati: indici di sintesi	29
4.4.1	Indici di tendenza o di posizione centrale	30
4.5	Indici di dispersione o di variabilità	32
4.6	Distribuzione gaussiana	35
4.7	Accuratezza e precisione	36
4.8	Verifica delle ipotesi	36
4.9	Intervallo di confidenza	37
4.10	Confronto tra due medie	39
4.10.1	Test t per due campioni dipendenti (dati appaiati)	40
4.10.2	Test t per due campioni indipendenti (dati non appaiati)	40

<b>4.11</b>	<b>Analisi della varianza</b>	41	4.11.3	ANOVA a due criteri di classificazione (blocchi randomizzati)	42
4.11.1	ANOVA a un criterio di classificazione (completamente randomizzata)	41	<b>4.12</b>	<b>Regressione lineare</b>	43
4.11.2	Confronto tra ANOVA con due trattamenti e test t per due campioni indipendenti	42	4.12.1	Significatività della retta di regressione	45
			4.12.2	Limiti di confidenza di retta e intercetta	45

## **B** Operazioni tecnologiche di base

### **CAPITOLO 5**

#### **Macinazione**

*Paolo Giunchedi*

5.1	Meccanismi nel processo di macinazione	50
5.2	Proprietà dei materiali che influenzano la macinazione	51
5.3	Energia coinvolta nel processo di macinazione	52
5.4	Meccanismi della macinazione	52
5.5	Apparecchiature per la macinazione	53

### **CAPITOLO 6**

#### **Miscelazione**

*Lorenzo Rodriguez, Nadia Passerini*

6.1	Miscelazione di polveri	58
6.2	Forze e meccanismi di miscelazione	59
6.3	Demiscelazione o segregazione	60
6.4	Apparecchiature per la miscelazione dei solidi	61
6.5	Miscelazione di piccole quantità di polveri in farmacia	62
6.6	Miscelazione di liquidi	62
6.7	Miscelazione di semisolidi	64

### **CAPITOLO 7**

#### **Filtrazione**

*Alessandra Rossi*

7.1	Teoria	66
7.2	Elementi filtranti	67
	7.2.1 Filtri di profondità	68
	7.2.2 Filtri di superficie	68
	7.2.3 Filtri a membrana	69
7.3	Processi di filtrazione	70
	7.3.1 Osmosi inversa	70

7.3.2	Ultrafiltrazione e dialisi	71
7.3.3	Decantazione e chiarificazione	71
7.3.4	Filtrazione dell'aria	73
7.3.5	Filtrazione in farmacia	73

### **CAPITOLO 8**

#### **Essiccamento**

*Paola Maffei, Giancarlo Ceschel*

8.1	Teoria dell'essiccamento	74
8.2	Umidità di un solido	74
8.3	Contenuto d'umidità all'equilibrio	75
8.4	Diagramma psicrometrico	75
8.5	Metodi per misurare l'umidità dell'aria	77
8.6	Profilo d'essiccamento	77
8.7	Essiccatori	79
	8.7.1 Essiccatori a letto statico	80
	8.7.2 Essiccatore a letto fluido	81
	8.7.3 Essiccatore sotto vuoto	82
	8.7.4 Essiccatore a microonde	82
	8.7.5 Essiccatore a spruzzo ( <i>spray dryer</i> )	83
8.8	Liofilizzazione	84
	8.8.1 Schema generale delle operazioni relative al processo di liofilizzazione	85
	8.8.2 Schema di un impianto di liofilizzazione	86
	8.8.3 Ciclo di liofilizzazione	87
	8.8.4 Conclusioni	88

### **CAPITOLO 9**

#### **Sterilizzazione**

*Enzo Lencioni, Elena Vidale, Pietro Bisiacchi*

9.1	Livello di assicurazione di sterilità (LAS)	89
9.2	Glossario	90
9.3	Contaminazione	90
9.4	Metodi di sterilizzazione	91

9.4.1	Processi fisici di sterilizzazione	92
	<b>Box 9.1</b> Applicazione del concetto $F_0$ alla sterilizzazione con vapore di preparazioni acquose iniettabili come riportato in Farmacopea Europea	92
9.5	<b>Efficacia dei processi di sterilizzazione</b>	95
9.6	<b>Sterilizzazione mediante radiazioni ionizzanti</b>	96
9.6.1	Raggi ultravioletti	96
9.6.2	Radiazioni ionizzanti	96
9.7	<b>Sterilizzazione per filtrazione</b>	97
9.8	<b>Processi asettici</b>	97
9.9	<b>Processi chimici di sterilizzazione</b>	98
9.9.1	Sterilizzazione con gas	98
9.9.2	Disinfezione delle superfici	98
	<b>Box 9.2</b> L'ossido di etilene	99

**CAPITOLO 10****Distillazione***Giancarlo Ceschel, Simone Lombardi Borgia*

10.1	<b>Miscele costituite da un solo componente liquido</b>	100
10.1.1	Produzione di acqua per uso farmaceutico	101
10.2	<b>Miscele costituite da liquidi miscibili</b>	102
10.2.1	Miscele azeotropiche	104
10.2.3	Metodi di distillazione per miscele di liquidi miscibili	104
10.3	<b>Miscele costituite da liquidi immiscibili</b>	110
10.3.1	Distillazione in corrente di vapore	110
10.4	<b>Distillazione in farmacia</b>	112

**C** **Progettazione e sviluppo dei medicinali****CAPITOLO 11****Biofarmaceutica***Carla Caramella, Anna Fadda, Silvia Rossi, Maria Cristina Bonferoni, Franca Ferrari, Giuseppina Sandri*

11.1	<b>Sistema LADME e scopo della biofarmaceutica</b>	115
11.1.1	Sistema LADME	115
11.1.2	Scopo della biofarmaceutica	115
11.2	<b>Assorbimento del farmaco</b>	116
11.2.1	Passaggio dei farmaci attraverso le barriere biologiche	116
11.2.2	Vie di somministrazione e fattori che influenzano l'assorbimento	121
11.2.3	Metodi per valutare l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci	137
11.3	<b>Biodisponibilità e bioequivalenza con cenni di farmacocinetica</b>	144
11.3.1	Elementi di farmacocinetica	144
11.3.2	Biodisponibilità	145
11.3.3	Biodisponibilità assoluta e relativa	148
11.3.4	Bioequivalenza	150

**CAPITOLO 12****Componenti delle preparazioni farmaceutiche – Eccipienti***Enea Menegatti, Angelo Scatturin, Fabrizio Bortolotti, Alessandro Dalpiaz*

12.1	<b>Origini e fonti degli eccipienti</b>	156
12.2	<b>Requisiti e classificazione degli eccipienti</b>	156
12.3	<b>Purezza e stabilità</b>	158

**CAPITOLO 13****Confezionamento dei medicinali – Materiali e tipologie***Bruno Michele Colombo, Ivano Morlacchi, Fabio Sonvico*

13.1	<b>Materiali di confezionamento</b>	161
13.1.1	Vetro	161
13.1.2	Materie plastiche, resine naturali e sintetiche	162
13.1.3	Metalli	165
13.1.4	Materiali accoppiati	166
13.2	<b>Contenitori dei prodotti farmaceutici</b>	167
13.2.1	Contenitori primari o immediati	167
13.2.2	Contenitori secondari	172

**CAPITOLO 14****Sviluppo farmaceutico Parte A – Preformulazione***Giampiero Bettinetti, Milena Sorrenti*

14.1	<b>Proprietà fisico-chimiche</b>	175
14.1.1	Solubilità	175

14.1.2	Dissoluzione	178	15.4.1	Confezionamento	195
14.1.3	Coefficiente di ripartizione	179	15.4.2	Procedimento di fabbricazione	196
14.1.4	Costante di dissociazione	180	<b>Box 15.1</b>	Tecniche di ottimizzazione della formulazione farmaceutica	197
<b>14.2</b>	<b>Proprietà fisiche delle sostanze farmaceutiche solide</b>	180		<i>Dimitri Rekkas</i>	
14.2.1	Proprietà dei cristalli	180			
14.2.2	Habitus cristallino	182			
14.2.3	Polimorfismo	182			
14.2.4	Solvatomorfismo o pseudopolimorfismo	183			
14.2.5	Amorfismo	183			
14.2.6	Caratteristiche termiche	183			
14.2.7	Caratteristiche strutturali	184			
14.2.8	Produzione e caratterizzazione di particelle fini	185			
14.2.9	Proprietà fisiche e meccaniche delle polveri	186			
<b>14.3</b>	<b>Stabilità chimica</b>	186			
14.3.1	Temperatura	186			
14.3.2	pH della soluzione	186			
14.3.3	Forza ionica	187			
14.3.4	Cosolvente	187			
<b>14.4</b>	<b>Studi di compatibilità</b>	188			
<b>14.5</b>	<b>Indagini biofarmaceutiche</b>	188			
14.5.1	Permeabilità	189			
14.5.2	Assorbimento gastrointestinale	189			
14.5.3	Effetto di primo passaggio	190			
14.5.4	Legame alle proteine	190			

**CAPITOLO 15****Sviluppo farmaceutico  
Parte B – Formulazione farmaceutica***Paolo Colombo, Dimitri Rekkas*

<b>15.1</b>	<b>Componenti del preparato farmaceutico</b>	192	<b>16.1</b>	<b>Aspetti generali</b>	200
15.1.1	Principio attivo: compatibilità	192	16.1.1	Il concetto di stabilità e conservazione nelle diverse farmacopee	200
15.1.2	Caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo	192	<b>16.2</b>	<b>Aspetti normativi ed etico-professionali legati alla corretta conservazione dei medicinali</b>	201
<b>15.2</b>	<b>Eccipienti e componenti non attivi</b>	193	16.2.1	La responsabilità del farmacista nella corretta conservazione dei medicinali	202
15.2.1	Scelta degli eccipienti	193	<b>16.3</b>	<b>Le principali cause di degradazione dei medicinali</b>	202
15.2.2	Qualità e quantità degli eccipienti	193	16.3.1	La decomposizione chimica dei prodotti farmaceutici	203
15.2.3	Nuovi eccipienti	194	<b>16.4</b>	<b>Cinetica delle reazioni di decomposizione in soluzione</b>	212
<b>15.3</b>	<b>Prodotti formulati: considerazioni generali</b>	194	<b>16.5</b>	<b>Stabilità delle forme farmaceutiche</b>	213
15.3.1	Sovradosaggio	194	<b>16.6</b>	<b>Previsione di stabilità di un farmaco e di un medicinale</b>	214
<b>15.4</b>	<b>Parametri fisico-chimici o tecnologici delle preparazioni</b>	195	16.6.1	Test di stabilità in condizioni normali	214
			16.6.2	Test di stabilità accelerati	215
			<b>16.7</b>	<b>Conservazione e stabilizzazione delle preparazioni magistrali</b>	218
			<b>16.8</b>	<b>Norme per la corretta conservazione dei medicinali</b>	219
			16.8.1	Controllo della temperatura	219
			16.8.2	Controllo dell'umidità	219
			16.8.3	Controllo della luce	219
			16.8.4	Altri interventi per aumentare la stabilità dei medicinali	220
			16.8.5	Scelta del contenitore	220
			<b>16.9</b>	<b>Cinetica delle reazioni di degradazione</b>	220
			16.9.1	Velocità e ordine di una reazione	221
			16.9.2	Determinazione dell'ordine delle reazioni	223
			16.9.3	Reazioni complesse	224
			16.9.4	Fattori che influenzano la velocità di reazione	225

# D Preparazioni farmaceutiche

## D1 Principi chimico-fisici e tecnologici delle preparazioni farmaceutiche

### CAPITOLO 17

#### Polveri

*Ruggero Bettini, Stefano Cagnani, Mariella Artusi*

<b>17.1 Proprietà fondamentali e derivate delle polveri</b>	232
17.1.1 Dimensioni delle particelle e distribuzione dimensionale	233
17.1.2 Diametro medio statistico	233
17.1.3 Distribuzione in numero e in peso	238
17.1.4 Numero di particelle per unità di peso (N)	239
17.1.5 Forma delle particelle e area superficiale specifica	244
17.1.6 Metodi per determinare l'area superficiale specifica di una polvere	246
<b>17.2 Proprietà derivate delle polveri</b>	247

### CAPITOLO 18

#### Compresse

*Paolo Colombo, Sara Nicoli*

<b>18.1 Preparazione delle compresse</b>	251
18.1.1 Comprimetriche alternative	251
18.1.2 Comprimetriche rotative	253
18.1.3 Produzione di compresse multistrato	255
18.1.4 Depolverizzazione	255
<b>18.2 Eccipienti per le compresse</b>	255
<b>18.3 La compressione diretta</b>	260
<b>18.4 Proprietà delle compresse e controlli</b>	260
18.4.1 Aspetto: forma, dimensioni e colore	260
18.4.2 Uniformità di peso e uniformità di contenuto	261
18.4.3 Resistenza alla rottura e friabilità	261
18.4.4 Porosità	262
18.4.5 Tempo di disaggregazione	262
<b>Box 18.1 Fisica della compressione</b>	263
<i>Paolo Colombo</i>	
18.4.6 Velocità di dissoluzione	266
18.4.7 Conservabilità e controllo della carica microbica	267

<b>18.5 Difetti delle compresse</b>	268
18.5.1 Peso non costante	268
18.5.2 Decalottaggio e laminazione	268

### CAPITOLO 19

#### Capsule

*Pier Luigi Catellani, Gaia Colombo, Fabrizio Bortolotti, Enea Meneghetti*

<b>19.1 Capsule rigide</b>	269
19.1.1 Produzione industriale degli involucri (capsule vuote)	270
19.1.2 Riempimento industriale	271
19.1.3 Riempimento di capsule rigide in farmacia	273
<b>19.2 Capsule molli</b>	273
19.2.1 Produzione e riempimento	274
<b>19.3 Altre capsule</b>	274
19.3.1 Capsule a rilascio modificato	274
19.3.2 Capsule gastroresistenti	274
19.3.3 Cialdini	275
<b>19.4 Saggi</b>	275
<b>19.5 Conservazione</b>	276

### CAPITOLO 20

#### Granulati

*Paolo Giunchedi, Elisabetta Gavini*

<b>20.1 Saggi</b>	278
<b>20.2 Caratteristiche tecnologiche dei granulati per il loro sviluppo galenico</b>	279
<b>20.3 Processo di granulazione</b>	280
20.3.1 Miscelazione	280
20.3.2 Granulazione vera e propria	281
20.3.3 Granulatori ad alta velocità	284
20.3.4 Essiccamento	285
<b>20.4 Granulatore a letto fluido</b>	285
<b>20.5 Estrusione/sferonizzazione</b>	286
<b>20.6 Granulazione per fusione</b>	286

### CAPITOLO 21

#### Pellets

*Lucia Zema, Andrea Gazzaniga*

<b>21.1 Formazione di pellets</b>	288
21.1.1 Forze di legame	289

21.1.2	Meccanismi elementari di formazione/ingrossamento	290
<b>21.2</b>	<b>Tecniche di preparazione di pellets</b>	291
21.2.1	Tecniche di agglomerazione per agitazione: pallottizzazione e granulazione	291
21.2.2	Tecniche di agglomerazione per compattazione: compressione ed estrusione/sferonizzazione	293
21.2.3	Tecniche di stratificazione	294
21.2.4	Tecniche di globulazione	295
<b>21.3</b>	<b>Aspetti formulativi</b>	295
<b>21.4</b>	<b>Caratterizzazione e controlli</b>	296

## CAPITOLO 22

### Pastiglie, confetti e altre preparazioni

*Maurizio Cini*

<b>22.1</b>	<b>Pastiglie</b>	298
<b>22.2</b>	<b>Confetti</b>	298
<b>22.3</b>	<b>Cachet</b>	299
<b>22.4</b>	<b>Gomme da masticare medicate</b>	300

## CAPITOLO 23

### Forme farmaceutiche rivestite

*Matteo Cerea, Carlo Vecchio*

<b>23.1</b>	<b>Confettatura</b>	302
<b>23.2</b>	<b>Rivestimento con film</b>	304
23.2.1	Tipi di rivestimenti con film	305
23.2.2	Eccipienti usati per il rivestimento con film	306
<b>23.3</b>	<b>Meccanismi di formazione del film di rivestimento</b>	309
23.3.1	Formazione di film da soluzioni polimeriche	309
23.3.2	Formazione di film da dispersioni polimeriche (lattici e pseudolattici)	310
<b>23.4</b>	<b>Apparecchiature per il rivestimento</b>	311
23.4.1	Bassine	312
23.4.2	Apparecchiature a letto fluido	314
<b>23.5</b>	<b>Principali variabili del processo di filmatura</b>	317
<b>23.6</b>	<b>Problemi nel processo di filmatura</b>	318
<b>23.7</b>	<b>Tecniche di rivestimento alternative</b>	319
23.7.1	Rivestimento per doppia compressione	319
23.7.2	Rivestimento per fusione	320

23.7.3	Tecniche di rivestimento per stratificazione di polveri	320
23.7.4	Microincapsulazione	323

## CAPITOLO 24

### Suppositori e ovuli

*Enrico Ragazzi*

<b>24.1</b>	<b>Definizione di supposte</b>	325
24.1.1	Eccipienti	325
24.1.2	Preparazione delle supposte	327
24.1.3	Calcolo della quantità di eccipiente per supposta	328
24.1.4	Saggi	330
<b>24.2</b>	<b>Ovuli</b>	331

## CAPITOLO 25

### Preparazioni liquide

*Franca Pavanetto, Paola Perugini*

<b>25.1</b>	<b>Le soluzioni</b>	332
25.1.1	Proprietà delle soluzioni	333
25.1.2	Determinazione della solubilità di elettroliti organici in soluzione acquosa	340
25.1.3	Soluzioni di gas in liquidi	342
25.1.4	Soluzioni come forme farmaceutiche	342
25.1.5	Preparazione delle soluzioni	343
25.1.6	Preparazioni liquide per uso orale ( <i>preparationes liquidae perorales</i> )	344
<b>25.2</b>	<b>Sistemi dispersi</b>	347
25.2.1	I sistemi colloidali	348
25.2.2	Proprietà elettriche delle interfacce	350
25.2.3	Solubilizzazione	351
25.2.4	Stabilità dei colloidi	352
25.2.5	Colloidi protettori	353
25.2.6	Applicazioni farmaceutiche	353
<b>25.3</b>	<b>Sospensioni</b>	353
25.3.1	Bagnabilità delle particelle	354
25.3.2	Sedimentazione	355
25.3.3	Energia libera di superficie	355
25.3.4	Ingrossamento delle particelle	355
25.3.5	Flocculazione e deflocculazione	356
25.3.6	Formulazione delle sospensioni	358
25.3.7	Preparazione delle sospensioni	358
25.3.8	Biodisponibilità di farmaci in sospensione	359
25.3.9	Controlli sulle sospensioni	359
<b>25.4</b>	<b>Emulsioni</b>	360



25.4.1	Tipi di emulsioni	361
25.4.2	Stabilità delle emulsioni	363
25.4.3	Saggi accelerati di stabilità	364
25.4.4	Preparazione delle emulsioni	365
25.4.5	Preparazione su scala industriale	365
24.5.6	Controlli sulle emulsioni	366

**CAPITOLO 26****Preparazioni semisolide**

*Mariarosa Gasco, Eugenia Carlotti, Roberta Cavalli,  
Marina Gallarate, Elena Ugazio*

<b>26.1</b>	<b>Preparazioni semisolide per applicazione cutanea</b>	367
26.1.1	Unguenti	367
26.1.2	Creme	369
<b>Box 26.1</b>	Tensioattivi	371
	<i>Franco Alhaique</i>	
26.1.3	Gel	374
26.1.4	Paste	377
26.1.5	Cataplasmi	378
26.1.6	Impiastri medicati	378
26.1.7	Altre forme di dosaggio semisolide	378
26.1.8	Produzione	378
26.1.9	Controlli	380
<b>Box 26.2</b>	Principi di reologia	383
	<i>Roberta Cavalli</i>	

**CAPITOLO 27****Preparazioni iniettabili sterili**

*Enzo Lencioni, Pietro Bisiacchi*

<b>27.1</b>	<b>Componenti dei preparati sterili</b>	387
27.1.1	Solventi	387
27.1.2	Principi attivi	388
27.1.3	Sostanze ausiliarie	388
<b>27.2</b>	<b>Caratteristiche dei preparati iniettabili</b>	389
27.2.1	Pirogeni	389
27.2.2	Sterilità	389
27.2.3	Assenza di contaminazione particellare	390
<b>27.3</b>	<b>Volume estraibile</b>	391
<b>27.4</b>	<b>Procedimento di preparazione</b>	391
27.4.1	Locali	391
27.4.2	Apparecchiature	393
27.4.3	Personale	394
27.4.4	Macchinario	394
27.4.5	Contenitori primari e relativi accessori	394

**D2 Le vie di somministrazione con formulazioni di riferimento****CAPITOLO 28****Preparazioni orali**

*Anna Maria Fadda, Chiara Sinico*

<b>28.1</b>	<b>Preparazioni solide</b>	397
28.1.1	Polveri	397
28.1.2	Granulati	398
28.1.3	Capsule	399
28.1.4	Cialdini	403
28.1.5	Compresse	403
28.1.6	Gomme da masticare medicate	407
<b>28.2</b>	<b>Preparazioni oromucosali</b>	407
28.2.1	Pastiglie, paste e tavolette	407
<b>28.3</b>	<b>Preparazioni liquide</b>	409
28.3.1	Soluzioni, emulsioni e sospensioni per uso orale	409
<b>28.4</b>	<b>Preparazioni semisolide</b>	420
28.4.1	Paste	420
28.4.2	Geli	420

**CAPITOLO 29****Preparazioni dermiche e transdermiche**

*Patrizia Santi*

<b>29.1</b>	<b>Funzioni delle preparazioni dermiche e transdermiche</b>	423
29.1.1	Struttura della pelle	423
<b>29.2</b>	<b>Assorbimento percutaneo dei farmaci</b>	426
29.2.1	Cinetiche di permeazione dei farmaci attraverso la pelle	427
29.2.2	Fattori che influenzano l'assorbimento percutaneo di farmaci	428
<b>29.3</b>	<b>Somministrazione dermica e transdermica</b>	429
29.3.1	Studio dell'assorbimento dei farmaci	430
<b>29.4</b>	<b>Forme farmaceutiche dermatologiche</b>	430
29.4.1	Preparazioni solide	431
29.4.2	Preparazioni liquide	433
29.4.3	Preparazioni semisolide per applicazione cutanea	434
<b>29.5</b>	<b>Cerotti transdermici</b>	442

**CAPITOLO 30****Preparazioni oftalmiche**

*Susi Burgalassi, Patrizia Chetoni, Daniela Monti,  
Marco Fabrizio Saettone*

<b>30.1</b>	<b>Produzione</b>	446
<b>30.2</b>	<b>Principali classi di farmaci oftalmici</b>	447
<b>30.3</b>	<b>Cenni di anatomia e fisiologia oculare</b>	447
<b>30.4</b>	<b>Preparazioni liquide (colliri)</b>	453
30.4.1	Il pH delle formulazioni oftalmiche	454
30.4.2	L'isotonia dei colliri	455
30.4.3	Gli agenti conservanti	455
30.4.4	Gli agenti viscosizzanti	456
30.4.5	Il confezionamento dei colliri	456
<b>30.5</b>	<b>Bagni oculari</b>	457
<b>30.6</b>	<b>Polveri per colliri e per bagni oculari</b>	458
<b>30.7</b>	<b>Preparazioni semisolide</b>	458
<b>30.8</b>	<b>Sistemi gelificanti <i>in situ</i></b>	459
<b>30.9</b>	<b>Inseriti oftalmici</b>	459

**CAPITOLO 31****Preparazioni auricolari**

*Susi Burgalassi, Patrizia Chetoni, Daniela Monti,  
Marco Fabrizio Saettone*

<b>31.1</b>	<b>Cenni di anatomia e fisiologia</b>	462
<b>31.2</b>	<b>Patologie dell'orecchio esterno e medio</b>	462
31.2.1	Malattie dell'orecchio esterno	462
31.2.2	Malattie dell'orecchio medio	463
<b>31.3</b>	<b>Forme farmaceutiche auricolari</b>	463
<b>31.4</b>	<b>Preparazioni liquide</b>	463
31.4.1	Gocce e spray auricolari	463
31.4.2	Lavaggi auricolari	464
<b>31.5</b>	<b>Preparazioni semisolide</b>	464
<b>31.6</b>	<b>Preparazioni solide</b>	464
<b>31.7</b>	<b>Etichette</b>	464
<b>31.8</b>	<b>Saggi</b>	464

**CAPITOLO 32****Preparazioni nasali**

*Colombo Paolo, Mariella Artusi, Gaia Colombo*

<b>32.1</b>	<b>Cavità nasale: cenni di anatomia e fisiologia</b>	465
<b>32.2</b>	<b>Somministrazione nasale di farmaci</b>	467
<b>32.3</b>	<b>Aerosol nasale: definizione</b>	468
<b>32.4</b>	<b>Assorbimento dei principi attivi attraverso la mucosa nasale</b>	468
32.4.1	Deposizione e sito di deposizione	469

32.4.2	Assorbimento transmucosale	469
32.4.3	Studio dell'assorbimento attraverso la mucosa nasale	470
32.4.4	Cinetiche di permeazione	471
<b>32.5</b>	<b>Dispositivi per la somministrazione delle preparazioni nasali</b>	471
32.5.1	Dispositivi per la somministrazione delle preparazioni nasali liquide	471
32.5.2	Sistemi per la somministrazione delle preparazioni nasali solide	472
<b>32.6</b>	<b>Preparazioni nasali: classificazione</b>	474
<b>32.7</b>	<b>Preparazioni nasali liquide</b>	474
<b>32.8</b>	<b>Forme farmaceutiche nasali semisolide</b>	478
<b>32.9</b>	<b>Lavaggi nasali</b>	478
<b>32.10</b>	<b>Bastoncini nasali</b>	478
<b>32.11</b>	<b>Polveri nasali</b>	478

**CAPITOLO 33****Preparazioni inalatorie**

*Paolo Colombo, Daniela Cocconi, Francesca Buttini*

<b>33.1</b>	<b>I polmoni</b>	480
33.1.1	Anatomia e fisiologia	480
<b>33.2</b>	<b>Biofarmaceutica inalatoria</b>	482
33.2.1	Dimensione delle particelle	482
33.2.2	Densità	483
33.2.3	Forma	483
33.2.4	Igroscopticità	483
<b>33.3</b>	<b>Studi di deposizione</b>	483
<b>33.4</b>	<b>Dispositivi inalatori</b>	484
33.4.1	I nebulizzatori	484
33.4.2	Inalatori dosati pressurizzati o <i>Metered Dose Inhaler</i>	485
33.4.3	Inalatori a polvere secca o <i>Dry Powder Inhaler</i>	486
<b>33.5</b>	<b>Preparazioni per inalazione (<i>Inhalanda</i>)</b>	487
<b>33.6</b>	<b>Preparazioni liquide per inalazione</b>	488
33.6.1	Preparazioni destinate a essere vaporizzate	488
33.6.2	Preparazioni liquide per nebulizzazioni	489
33.6.3	Preparazioni pressurizzate con dosatore per inalazione	490
<b>33.7</b>	<b>Polveri per inalazione</b>	491

**CAPITOLO 34****Preparazioni rettali e vaginali**

*Enrico Ragazzi*

<b>34.1 Preparazioni rettali</b>	493
34.1.1 Altre preparazioni rettali	493
34.1.2 Assorbimento e trasporto del farmaco attraverso il retto	494
34.1.3 Disponibilità del farmaco da supposte	494
<b>34.2 Preparazioni vaginali</b>	498
34.2.1 Altre preparazioni vaginali	499
34.2.2 Assorbimento e trasporto del farmaco	499

## **D3** Preparazioni farmaceutiche a rilascio controllato

### **CAPITOLO 35**

## Forme farmaceutiche a rilascio modificato

*Franco Alhaique, Carlo Rossi*

### **CAPITOLO 36**

## Equazioni di trasporto

*Maurizio Ricci*

<b>36.1 Principi generali della diffusione</b>	509
<b>36.2 Legge di Fick e diffusione in “stato stazionario”</b>	510
<b>36.3 Diffusione libera o in “stato non stazionario”</b>	511
<b>Box 36.1</b> Sistemi di rilascio osmotici	512
<i>Paolo Colombo, Andrea Gazzaniga</i>	
<b>36.4 Diffusibilità in diversi mezzi di diffusione</b>	514
36.4.1 Sistemi macroporosi	515
36.4.2 Sistemi microporosi	515
36.4.3 Sistemi non porosi	515
<b>Box 36.2</b> Sistemi orali per il rilascio ritardato di farmaci	516
<i>Alessandra Maroni, Maria Dorly Del Curto</i>	
<b>36.5 Solubilità e coefficiente di ripartizione</b>	518
36.5.1 Diffusione nei polimeri idratati	518
<b>36.6 Sistemi controllati dalla diffusione</b>	519
36.6.1 Sistemi a <i>reservoir</i>	519
36.6.2 Sistemi monolitici	520

<b>Box 36.3</b> Sistemi orali per il rilascio di farmaci al colon	523
<i>Alessandra Maroni, Anastasia Foppoli</i>	

### **CAPITOLO 37**

## Materiali per il controllo del rilascio

*Paolo Caliceti*

<b>37.1 Polimeri</b>	525
<b>37.2 Siliconi</b>	528
<b>37.3 Polivinilcloruro</b>	532
<b>37.4 Polietilene vinilacetato</b>	533
<b>37.5 Poliesteri</b>	534
<b>37.6 Poliammidi</b>	537
<b>37.7 Cellulose</b>	538
<b>37.8 Poliuretani</b>	539
<b>37.9 Poliacrilati</b>	540
<b>37.10 Idrogeli tridimensionali</b>	542

### **CAPITOLO 38**

## Vettori microparticellari e nanoparticellari

*Maurizio Ricci*

<b>38.1 Microparticelle</b>	545
38.1.1 Campi di applicazione	546
38.1.2 Metodi di preparazione	547
<b>38.2 Liposomi</b>	555
38.2.1 Meccanismo di formazione dei liposomi	556
38.2.2 Transizioni di fase termotropiche	556
38.2.3 Classificazione dei liposomi	559
38.2.4 Aspetti tecnologici della preparazione dei liposomi	560
38.2.5 Stabilità dei liposomi	560
38.2.6 Interazione liposomi-cellule	563
38.2.7 Vie di somministrazione e applicazioni terapeutiche dei liposomi	564
<b>38.3 Nanoparticelle</b>	567
38.3.1 Vie di somministrazione, distribuzione corporea e destino <i>in vivo</i>	567
38.3.2 Considerazioni tossicologiche	569
38.3.3 Metodi di preparazione	569
38.3.4 Caratterizzazione delle nanoparticelle	573
38.3.5 Applicazioni terapeutiche	574

# E Altre preparazioni farmaceutiche e dispositivi medici

## CAPITOLO 39

### Preparati da droghe vegetali

*Giuliano Grandolini, Maria Cristina Tiralti*

<b>39.1 Preparazione della droga</b>	578
<b>39.2 Forme farmaceutiche fitoterapiche</b>	578
39.2.1 Polveri	579
39.2.2 Soluzioni estrattive	579
39.2.3 Sospensione integrale di pianta fresca	585
39.2.4 Succhi vegetali	585
39.2.5 Macerati glicerici (gemmoderivati)	586
39.2.6 Essenze (oli essenziali)	586
39.2.7 Idrolati (acque distillate aromatiche)	587
<b>39.3 Aromatizzazione e conservazione delle preparazioni</b>	587

## CAPITOLO 40

### Preparazioni omeopatiche

*Franca Pavanetto*

<b>40.1 Materie prime, veicoli e materiali di partenza</b>	589
<b>40.2 Tinture madri e macerati glicerici</b>	590
<b>40.3 Diluizioni e dinamizzazioni</b>	592
40.3.1 Metodi di diluizione	592
<b>40.4 Impregnazione e supporti inerti</b>	594
<b>40.5 Forme farmaceutiche</b>	595
<b>40.6 Bioterapici</b>	596
<b>40.7 Controlli</b>	596
<b>40.8 Cenni di legislazione</b>	596

## CAPITOLO 41

### Vaccini, sieri, immunoglobuline e anticorpi monoclonali

*Luigi Cattel, Paola Milla*

<b>41.1 Vaccini</b>	598
41.1.1 Vaccini batterici	598
41.1.2 Anatossine batteriche	598
41.1.3 Vaccini virali	598
41.1.4 Produzione, controllo e conservazione dei vaccini	599

41.1.5 Conservazione ed etichettatura dei vaccini	599
41.1.6 Tipi di vaccini batterici	600
41.1.7 Vaccini antivirali	600
41.1.8 Anatossine	601
41.1.9 Polisaccaridi	601
41.1.10 Vaccini proteici ricombinanti	602
41.1.11 Vaccini basati su virus viventi ricombinanti	602
41.1.12 Vaccini anti-idiotipici	602
41.1.13 Vaccini polipeptidici	603
41.1.14 Vaccini genici	604
41.1.15 Vaccini liposomiali	605
<b>41.2 Sieri (sierimmuni)</b>	606
41.2.1 Produzione dei sieri	606
41.2.2 Stabilità ed etichettatura dei sieri	606
41.2.3 Applicazioni dei sierimmuni	607
<b>41.3 Immunoglobuline</b>	607
41.3.1 Immunoglobuline descritte dalla Farmacopea	609
41.3.2 Immunoglobulina umana intramuscolare e per endovena	609
41.3.3 Immunoglobuline in terapia	610
41.3.4 Formulazione delle immunoglobuline terapeutiche per via endovena e per via sottocutanea	612
41.3.5 Applicazioni diagnostiche degli anticorpi	617

## CAPITOLO 42

### Radiofarmaci

*Luigi Cattel, Paola Milla*

<b>42.1 Elementi di radiochimica</b>	627
42.1.1 Emissione di particelle	627
<b>42.2 Radiofarmaci</b>	629
42.2.1 Controlli di qualità	629
<b>Box 42.1</b> Spettrometria gamma	630
<b>42.3 Conservazione ed etichettatura</b>	631
<b>42.4 Radiofarmaci utilizzati nella diagnostica</b>	632
42.4.1 Radiofarmaci contenenti tecnezio ( <sup>99</sup> Tc)	633
42.4.2 Radiofarmaci iodurati	634
42.4.3 Radiosotopi indio ( <sup>111</sup> In)	635

42.4.4	Radiofarmaci con gallio ( $^{67}\text{Ga}$ )	635
42.4.5	Radiofarmaci con cromo ( $^{51}\text{Cr}$ )	635
42.4.6	Radiofarmaci a tallio ( $^{201}\text{Tl}$ )	635
42.4.7	Radiofarmaci a xenon ( $^{133}\text{Xe}$ )	635
42.4.8	Acqua triziata ( $^3\text{H}$ ) per preparazione iniettabile	635
42.5	<b>Radiofarmaci utilizzati in terapia</b>	636
42.6	<b>Anticorpi monoclonali radioattivi nella diagnosi</b>	636
42.6.1	Marcatura diretta e indiretta degli anticorpi	637
42.7	<b>Anticorpi monoclonali radiomarcati utilizzati nella terapia</b>	637
42.8	<b>Radiofarmaci utilizzati per la PET</b>	638
42.9	<b>Esempi di radiofarmaci presenti nelle Farmacopie</b>	639

**CAPITOLO 43****Medicinali veterinari***Tiziana Modena, Elisabetta Ferro*

43.1	<b>Via di somministrazione orale</b>	647
43.1.1	Forme farmaceutiche orali	649
43.2	<b>Via di somministrazione intramammaria</b>	650
43.2.1	Medicinali per uso intramammario	651
43.3	<b>Via di somministrazione cutanea</b>	651
43.3.1	Preparati ad azione locale	652
43.3.2	Preparati ad azione sistemica	652

**CAPITOLO 44****Dispositivi medici***Paola Minghetti, Antonella Casiraghi***F Normativa e organizzazione della produzione****CAPITOLO 45****Norme su sicurezza-ambiente***Ivo Caldera*

45.1	<b>Normative vigenti per la sicurezza</b>	659
45.2	<b>Responsabilità e norme di legge</b>	661
45.3	<b>Rischi fisico-meccanici</b>	662
45.4	<b>Sostanze pericolose</b>	664
45.5	<b>Agenti cancerogeni</b>	666
45.6	<b>Agenti biologici</b>	666
45.7	<b>Dispositivi di protezione individuale (DPI)</b>	668
45.8	<b>Rischi sui posti di lavoro</b>	668
45.9	<b>Movimentazione manuale dei carichi</b>	670
45.10	<b>Posti di lavoro a videoterminale</b>	671
45.11	<b>Prevenzione degli incendi</b>	671
45.12	<b>Ambiente esterno</b>	672

**CAPITOLO 46****Norme di Buona Fabbricazione***Bruno Michele Colombo, Luigi Tagliapietra, Marco Adami, Alessandro Regola*

46.1	<b>Produzione e controllo dei medicinali</b>	673
46.1.1	Il concetto di qualità nell'industria farmaceutica dallo sviluppo alla produzione	673
46.1.2	Il Sistema della Qualità Farmaceutica ( <i>Pharmaceutical Quality System, PQS</i> )	682
46.2	<b>Considerazioni conclusive</b>	696

**CAPITOLO 47****Norme di Buona Preparazione***Paola Minghetti, Francesco Cilurzo, Antonella Casiraghi*

47.1	<b>Aspetti generali</b>	698
47.1.1	Sistema di Assicurazione di Qualità	699
47.1.2	Personale	699
47.1.3	Laboratorio e attrezzature	699
47.1.4	Materie prime	700
47.1.5	Operazioni di preparazione	701
47.1.6	Controllo di qualità	701
47.1.7	Confezionamento ed etichettatura	702
47.1.8	Stabilità del preparato	702
47.1.9	Contratti esterni	703
47.1.10	Aspetti microbiologici dei preparati	703

**APPENDICE 1****Farmacoeconomia**

705

*Lorenzo Giovanni Mantovani***Indice analitico**

711