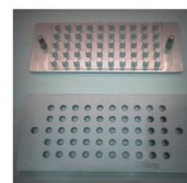


Formulazione di un collutorio con Fitoattivi in compresse spatolate

Dott.ssa Maggio Anna Rita



For many people, mouthwash has effectively become an indispensable product of their daily oral hygiene, many use it every day as a supplement to tooth brushing, to prevent tooth decay, to counteract or prevent the small nuisances of the mouth, bad breath, for gums that bleed or more simply to have a more pleasant sense of freshness in the mouth especially when working or in other situations in which it is impossible to use toothbrush. In fact, for every kind of problem we can find a specific mouthwash. This article is taken from the thesis presented in the MASTER II Level in "Masterly Galenic Preparations for Human and Veterinary Use" of University La Sapienza, Rome. The purpose of this work is the formulation of a mouthwash in a new and very practical pharmaceutical form: the spatulated tablets. The idea arises from the lack of commercially available preparation in case you stay out during the main meals, combined with the use of natural p.a.'s and an innovative, low-cost pharmaceutical solution. The work involved different formulated ideas, and consequent tests, in order to find the right combination to obtain tablets that would respond to our requests according to the controls, such as quantities. From time to time we have controlled the mass uniformity, the time of disaggregation, the stability over time, the taste and the refreshing balsamic effect. We have arrived at our final formulation. Starting from this conclusion it is possible to propose even other ones, depending on the customer / patient needs or the type of problem that exists.

La scelta della formulazione

Per molte persone il collutorio è diventato a tutti gli effetti un prodotto imprescindibile della loro igiene orale quotidiana, molti lo utilizzano ogni giorno come integrazione allo spazzolamento dei denti, per prevenire le carie, per contrastare o prevenire i piccoli fastidi della bocca, l'alito cattivo, per le gengive che sanguinano o più semplicemente per avere una gradevole sensazione di freschezza nella bocca. In effetti per ogni tipo di problema possiamo trovare uno specifico collutorio. Questo articolo è tratto dalla tesi presentata nell'ambito del MASTER II Livello in "Preparazioni Galeniche Magistrali per uso umano e veterinario" dell'Università La Sapienza, Roma. Lo scopo di questo lavoro è la formulazione di un collutorio in una forma nuova e molto pratica: le compresse spatolate. L'idea nasce dalla mancanza in commercio di tale preparazione utile nel caso si stia fuori durante i pasti principali, unita al fatto di impiegare p.a. naturali ed una forma farmaceutica innovativa ed a basso costo. Il lavoro ha previsto diverse idee formulative, e conseguenti prove, al fine di trovare la combinazione giusta per ottenere compresse che rispondessero alle nostre richieste in accordo con i controlli quali-quantitativi. Abbiamo di volta in volta controllato l'uniformità di massa, il tempo di disaggregazione, la stabilità nel tempo, il sapore e l'effetto balsamico rinfrescante. Siamo arrivati alla nostra formulazione finale. Partendo da questa formulazione è possibile proporre delle altre, a seconda le esigenze del cliente/paziente o del tipo di problema.

INTRODUZIONE

Principi attivi

Hamamelis Virginiana L. E.S. Tit. 10% tannini espressi come pirogallolo scelta per le sue proprietà antiflogistiche contro gengiviti e infiammazioni orali. I principali costituenti dell'amamelide sono tanini (5-10%) compresi tannini condensati (prevalentemente oligomeri della proantocianidina con unità catechina e/o gallo catechina) e gallotannini idrolizzabili, in particolare un piccolo quantitativo di amamelitannino. Sono inoltre presenti (+)- catechina, (+)- gallo catechina, epigallo catechingallato ed (-)epigallo catechingallato. Altri componenti includono i flavonoidi quali quercetina, quercitrina, isoquercitrina e miricetina; acidi fenolici quali acido caffeico e acido gallico; e una frazione volatile contenente idrocarburi alifatici, mono e sesquiterpeni e aldeidi e chetoni tra oltre 170 costituenti rilevati. Tra le indicazioni terapeutiche abbiamo ad uso interno infiammazioni locali della cute e delle mucose oltre a quelli più conosciuti quali trattamento sintomatico di disturbi associati alle vene varicose.

Matricariae Camomilla E.S. Tit. 0,3% apigenina. I costituenti caratteristici principali della camomilla sono l'olio essenziale (0,5-1,5%) e derivati flavonici quali apigenina-7-glucoside (0,5% circa). Altri costituenti includono cumarine (erniarina e umbelliferone), acidi fenolici e polisaccaridi. Grazie alla presenza delle mucillagini, la camomilla è una pianta dalle proprietà antinfiammatorie per uso esterno in lievi infiammazioni ed irritazioni della cute e delle mucose, compresa cavità orale e gengive (collutori).

Menthae Piperitae Polvere è costituita dalle foglie intere o tagliate e essiccate. Il principale componente è l'olio essenziale (1-3%), il cui costituente principale è in genere il mentolo, nella forma di (-)- mentolo con quantità minori di stereoisomeri come (+)- neomentolo e (+)- isomentolo insieme a mentone, acetato di mentile, mentofurano, cineolo, limonene e altri monoterpeni. La droga contiene non meno di 12ml/Kg di olio essenziale, il cui componente principale è in genere il mentolo. Per via dei principi attivi contenuti mentolo, vitamina C, sostanze antibiotiche, limonene e isovalerianato ha proprietà cicatrizzanti e disinfettanti. Se ingerita, è utile in caso di disturbi gastro-intestinali, aiuta il funzionamento del fegato e favorisce la digestione.

Eucalypti Aetheroleum O.E. è ottenuto per mezzo di distillazione in corrente di vapore e rettificazione delle foglie fresche o dai ramoscelli terminali freschi di diverse specie di Eucalyptus ricchi di 1,8-cineolo, limonene, alfa-pinene, canfora (meno dello 0,1%). Tra le comuni indicazioni terapeutiche quali coadiuvante dei disturbi respiratori ostruttivi cronici, bronchite, trattamento sintomatico di raffreddore e catarro del tratto respiratorio superiore, è un forte antisettico, decongestionante, rinfrescante.

COMPRESSE SPATOLATE, VANTAGGI E SVANTAGGI

E' indubbiamente una formulazione fitoterapica innovativa, che rispecchia le richieste dei clienti nel ricercare sempre più spesso un "prodotto naturale valido". Abbiamo valutato il basso costo nell'allestimento di questa formulazione, la facilità di esecuzione e la comodità del prodotto finale, essendo delle cpr facilmente solubili in poca acqua o orosolubili. Buona accettazione da parte del consumatore finale, ottimo aspetto del prodotto finito e la possibilità di allestire piccoli lotti.

Ci sono anche degli aspetti da tenere a mente quando si vuole procedere a tale allestimento, che riguardano il peso finale delle compresse : limitato, per tanto non si può eccedere con il quantitativo dei principi attivi scelti; tempi di produzione più elevati in confronto alle capsule (T di estrazione dalla piastra... T di asciugatura...); necessità di calibrazione della piastra in confronto a ogni base e ad ogni p.a. scelto (piastra da ricalibrare per lotti differenti di sostanze).

È stato effettuato uno studio accurato della formulazione in relazione agli attivi utilizzati, alla resistenza della compressa ed alla sua disaggregazione. Tale formulazione non è idonea per sostanze instabili al contatto con acqua o alcool.

MATERIALI E METODI

I materiali impiegati sono stati: *Piastra TORPAC 200mg ,Becker di vetro o mortaio e pestello, spatola di plastica, setaccio 80- 100 mesh, carta oleata, flacone con allesztimento spray.*

La tecnica di preparazione richiede l'utilizzo di una piastra adatta a tale formulazione ,costituita da una piastra superiore traforata ed una piastra inferiore con dei pioli "PEGS PLATE"; una miscela di polveri, una soluzione legante in modo da formare un granulato da inserire poi negli appositi stampi.

Secondo Metodica *la BASE* più utilizzata è costituita da una miscela di lattosio e saccarosio che viene utilizzata come eccipiente di volume per veicolare il principio attivo. Per le nostre cpr abbiamo usato MANNITOLO e SORBITOLO micronizzati e setacciati ed entrambi acariogeni.

Sempre secondo metodica, se le compresse dovessero essere troppo fragili si può aggiungere PVP (polivinilpirrolidone) che conferisce maggiori proprietà leganti.

La *soluzione legante* è generalmente costituita secondo metodica da

Acqua 32 g

Alcool etilico assoluto 68 g

Nella nostra formulazione poiché abbiamo scelto come principi attivi estratti secchi, bisogn usare come liquido di granulazione Alcool etilico assoluto Ph. Eur. In quanto la presenza dell'acqua potrebbe reagire con tali p.a. formando una caramellizzazione del preparato.

La *soluzione lubrificante* è costituita da un 50% di Olio di Mais 50% e da un 50% di Alcool Etilico 96°, successivamente posta in adatto flacone spray da agitare sempre prima dell'uso, come accennato precedentemente.

Fase importante è *la lubrificazione*. Prima di procedere con il riempimento degli stampi ,bisogna provvedere ad una attenta lubrificazione delle piastre, aiutandosi con una garza impregnata in tale soluzione oppure si può nebulizzare la soluzione sulla superficie superiore dei pioli. In questo caso posizionare la piastra con i fori su carta oleata.

LA PREPARAZIONE DEL GRANULATO

Si micronizzano finemente le polveri costituenti la base (Mannitolo, Sorbitolo, PVP) insieme ai p.a., Successivamente si passa la polvere in staccio da 80 – 100 mesh. Si mescola accuratamente e si pone la miscela di polveri in un becker ed aiutandosi con una spatola metallica si incorpora piano piano a piccole gocce la soluzione legante.

Bisogna fermarsi quando la massa da spatolare avrà raggiunto una consistenza morbida MA NON TROPPO . Deve raggiungere quello che viene chiamato «punto di viraggio della miscela», il punto cioè dove le caratteristiche di granulosità lasceranno il posto a caratteristiche plastiche. La miscela non deve però essere translucidaica



L' ASCIUGATURA

E' questa una fase determinante nella preparazione delle compresse spatolate in quanto manipolare le stesse prima che abbiano raggiunto il giusto grado di asciugatura potrebbe compromettere in maniera determinate il risultato finale. Attendere 2h prima di estrarle dalla piastra. In seguito porre le cpr su un foglio oleato per offrire una maggior superficie all'aria per un tempo che va dalle 12 alle 36 ore, per ottenere compresse con una adeguata durezza secondo F.U.

IPOTESI FORMULATIVE

Per poter preparare le nostre compresse spatolate con la dovuta precisione ed accuratezza è necessario procedere a posteriori.

La Piastra usata è una Torpac 200 mg, che ci permette di allestire un n° di compresse pari a 50 con peso teorico di 200 mg cad. Ciò vorrà dire, se ragioniamo in termini di peso, che occorrerà un quantitativo di polvere pari a 10 g circa, ma ovviamente ogni polvere c'ha il suo volume pertanto non possiamo sapere quanti mg effettivi di uno o dell' altro ci sia. Dobbiamo procedere a tentativi valutando di volta in volta anche il sapore e l'aspetto e la durezza. Ricordiamoci di lavorare sempre con un piccolo eccesso.

FORMULAZIONE QUALI QUANTITATIVA INIZIALE

-Base per cpr spatolate	50%
-Hamamelis Virginiana L. E.S. Tit. 10% tannini	20%
Camomilla E.S. Tit 0,3% apigenina	20%
Menta Piperita polvere	10%

3 gtt di O.e. Eucalipto

Nella I Prova abbiamo usato 50% di base (costituita da Mannitolo 45%, Sorbitolo 45%, PVP 10%) e 50% di P.A. (Amamelide 50%, Camomilla 50%). Durante l' esecuzione la massa è risultata poco legata tra le varie parti e le cpr finali porose e di gusto poco gradevole. Il peso medio pm è 179,300. Tutte le unità sono dentro la dev. Stand consentite sec FU XII che indica fino a 250mg tolleranza $\pm 7,5\%$ realizzandole come officinali. Non idonee però per aspetto, lavorazione e sapore.

Abbiamo rifatto la nostra I PROVA modificando il quantitativo di PVP all'interno della base(20%PVP, Mannitolo 40% e Sorbitolo 40%) lasciando invariati i p.a. migliora rispetto alla precedente ma ancora poco compatta. Sapore e durezza da migliorare. Il pm calcolato è di 183 mg rientra nella tolleranza $\pm 7,5\%$ F.U. realizzandole come officinali, quindi come cpr orosolubili per uso interno (riportato in etichetta).

In una III Prova abbiamo variato la proporzione tra base e p.a. adoperando rispettivamente un 80% (mannitolo 40%, Sorbitolo 40%, PVP 20%) e un 20% (Amamelide 505, camomilla 50%). Il pm é di 186,800 con oscillazioni ampiamente dentro ai limiti F-U del 7,5%. Non soddisfatti della formulazione, aggiungiamo un altro p.a. che ne migliori il sapore e l'efficacia. Abbiamo pensato alla Menta Piperita. Nella IV prova abbiamo impiegato il 67% base (mannitolo 45% sorbitolo 45% PVP 10%) e il 33% di p.a. (amamelide 40%, camomilla 30%, Menta piperita 30%) la soluzione legante impiegata si aggira sempre sui 2,7 g. Il PM calcolato è di 191,700 mg rientra nella tolleranza $\pm 7,5\%$ F.U. Da un punto di vista della consistenza e durezza ci siamo, volendo migliorare il sapore e l'effetto balsamico e rinfrescante abbiamo aggiunto 4 gtt di O.E. di eucalipto. Rifatto un ultima prova ottenendo i seguenti dati: PM 194,550mg. Tutte le unità sono **AMPIAMENTE DENTRO AI LIMITI DEL $\pm 7.5\%$ secondo F.U.** per i preparati officinali ed entro il $\pm 10\%$ se

venga considerato come un preparato magistrale. Cpr dal sapore gradevole, rinfrescanti dell'alito, si sciolgono in bocca e in poca acqua.



Regimi di Dispensazioni Possibili

OFFICINALE . E' possibile allestire tale preparazione sia come preparazione a base di ingredienti vegetali ai sensi della nota 05/12/2002 non deve essere riportata in etichetta la voce « collutorio». Gli integratori vegetali come officinali sono per esclusivo uso interno.

Si potrebbe apporre per esempio la dicitura : «cpr alito fresco per uso interno»

Magistrale. Come collutorio invece diventa un magistrale e necessita la ricetta . Cambierà anche il saggio di uniformità di massa sec. F.U.

Controlli eseguiti:

UNIFORMITÀ DELLE SINGOLE UNITÀ

UNIFORMITÀ DI MASSA

TEMPO DI DISAGGREGAZIONE

STABILITÀ NEL TEMPO

CONTROLLI QUALITATIVI



In tutte le prove fatte abbiamo notato che le cpr che avevano un peso maggiore stavano tutte a sx. Bisogna prestare molta attenzione al metodo di spatolamento a secondo se si è destromano o mancini. Una volta riempiti tutti i fori è buon consiglio sollevare e girare la piastra per vedere se tutti sono stati riempiti in maniera compatta. Una delle difficoltà principali è stata quella di trovare il “punto di viraggio” della miscela affinché le cpr non risultassero troppo morbide o troppo dure.

Migliorare ulteriormente la formulazione se si volesse diminuite il tempo di disaggregazione.

Una pianta è un formidabile laboratorio chimico che produce un numero incredibile di molecole biologicamente attive ,nonostante siano sostanze «naturali» ricordiamoci sempre che sono necessari i controlli sulle materie prime, a garanzia della qualità degli integratori a base di piante medicinali, lo studio sulle loro possibili interazioni con altri f. e delle possibili reazioni locali

Articolo tratto dalla tesi del “Master in Preparazioni Galeniche Magistrali “ dell’Università Sapienza Roma Diretto dalla Prof.ssa Carafa , a cura della Dott.ssa Maggio Anna Rita (Master internazionale di Fitoterapia presso l’Università di Trieste, scuola di Galenica del Dott. Jager) Relatori del lavoro sono stati il Dott. Adalberto Fabbriconi, il Dott. Piero Lussignoli e il Dott. Pietro Siciliano.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Bibliografia

Guida bibliografica ai più noti fitoterapici Elisabetta Boncompagni-Erika Bianchi-Corrado Giua

Monografie Escop

Le compresse spatolate slide del Dott.PietroSiciliano

Medicamenta

Hamamelis Leaf-hamamelidis folium. European Pharmacopoeia, Council of Europe.