

Gomme da masticare medicate. Formulazione e realizzazione di due rimedi antinausea.

Dr.ssa Chiara Landi, farmacista territoriale presso Farmacia Petitto Dr.Roberto, Scarlino Scalo (GR).

landi_chiara@libero.it

Abstract

INTRODUZIONE: La gomma da masticare, in tempi relativamente recenti, è passata da prodotto dolciario ad esclusivo uso voluttuario a veicolo per farmaci. Questa forma farmaceutica, descritta nella F.U.I. XII edizione pagina 895, sta sempre più raccogliendo l'interesse della comunità scientifica, tanto da essere stata introdotta come preparazione tariffabile nella nuova Tariffa Nazionale dei Medicinali entrata in vigore il 09 novembre 2017.

MATERIALI E METODI: Nel laboratorio della farmacia è possibile allestire gomme da masticare medicate attraverso l'impiego di macchine compresse e l'utilizzo di opportune basi pronte per compressione diretta. La formulazione del preparato segue i dettami della realizzazione di compresse, per cui al principio attivo si uniscono adeguati eccipienti di volume, agenti di scorrimento e antifrizione, edulcoranti, aromi e coloranti, in modo da ottenere la migliore miscela di polveri da comprimere.

RISULTATI: Con questo metodo si sono realizzati due rimedi antinausea in gomme da masticare del peso di 1g, uno su base naturale l'altro su base farmaceutica e che rappresentano entrambi una proposta non presente in commercio. Il primo contiene 100mg di zenzero E.S. titolato al 5% in gingeroli (prodotto non presente in commercio); il secondo contiene 25mg di dimenidrinato formulato come proposta acariogena e non glucogenetica alternativa al prodotto in commercio. L'impiego di principi attivi diversi ha condotto a problematiche diverse nella realizzazione delle gomme. Nelle prime prove, le gomme medicate con zenzero E.S. sono risultate troppo dure tendendo a sfaldarsi in bocca durante la masticazione (*crumbling*); si è provato a risolvere il problema aggiungendo un plastificante alla formulazione, ossia sorbitolo liquido 70% nella percentuale dell'1%; la natura zuccherina del sorbitolo ha portato a sua volta al generarsi del fenomeno dello *sticking*, ossia la gomma, in fase di compattatura, rimane adesiva al punzone superiore della compresse impedendo il normale funzionamento di quest'ultima. Il tentativo fatto per prevenire lo *sticking* consiste nel far aderire un disco di teflon adesivo ad uso alimentare al punzone superiore della compresse cercando così di evitare che la gomma si attacchi ad esso durante la compattatura. Le gomme di dimenidrinato sono risultate piuttosto amare, essendo il principio attivo fortemente amaro per natura; sono stati fatti vari tentativi di mix diversi di edulcoranti ed aromi per cercare di arginare il problema e rendere le gomme comunque edibili.

CONCLUSIONI: La migliore strategia per ottenere gomme da masticare medicate morbide evitando così il fenomeno del *crumbling* è quella di aggiungere un plastificante alla formulazione, come sorbitolo liquido 70% nella percentuale del 1-3%. Il fenomeno dello *sticking* è efficacemente risolto facendo aderire un disco di teflon adesivo ad uso alimentare al punzone superiore della compresse, metodo questo messo a punto dall'intuizione e dal suggerimento del dr. Massimo Conti. Il possibile sapore amaro della gomma, dovuto al principio attivo amaro per sua natura, può essere efficacemente mascherato scegliendo opportuni mix di edulcoranti ed aromi da aggiungere alla formulazione; nell'eventualità che ciò porti ad un mascheramento solo parziale del sapore non gradevole si può ipotizzare l'uso di β -ciclodestrina e la realizzazione di un complesso con intermedio tra quest'ultima e il principio attivo.

INTRODUZIONE. La pratica di masticare gomma a scopo puramente voluttuario è estremamente antica. Già 3000 anni prima di Cristo in Finlandia si masticava una resina prodotta dalla corteccia di betulla così come gli Antichi Greci masticavano resine prodotte dalla corteccia di alcuni alberi. Tra il 101 e il 200 d.C. i Maya in Centro America masticano *chicle* la gomma naturale prodotta dall'albero di Manilkara. L'avvento del colonialismo diffonde la pratica di masticare chicle anche in Nord America dove nel 1869 Thomas Adams commercializza la prima chicle aromatizzata. Negli anni successivi, la realizzazione di gomme da masticare è stata perfezionata con l'invenzione della prima macchina per produrre gomme ad opera dello stesso Adams e l'impiego di edulcoranti ed aromatizzanti che hanno reso questo prodotto dolciario estremamente apprezzato e diffuso. In tempi relativamente recenti si è concretizzata la possibilità di impiegare una gomma da masticare



come veicolo per farmaci. In commercio troviamo gomme da masticare che puliscono i denti e rinfrescano l'alito, che rilasciano vitamine o che, contenendo nicotina,



aiutano a controllare il tabagismo. Ma le potenzialità sono elevate e molti studi al riguardo sono già avviati. L'inserimento della forma farmaceutica "gomme da masticare medicate" tra le preparazioni tariffabili nella nuova Tariffa Nazionale dei Medicinali entrata in vigore il 09 novembre 2017 è un segnale del crescente interesse nei confronti di questa forma farmaceutica.



La Farmacopea Ufficiale Italiana XII^o edizione riporta tra le Forme Farmaceutiche, a pagina 895, la monografia "Gomme da masticare medicate", dove queste vengono definite "...preparazioni solide a dose unica con una base costituita essenzialmente da gomma, destinate ad essere masticate e non inghiottite." Esse possono contenere uno o più principi attivi che vengono rilasciati durante la masticazione e quindi disciolti o dispersi nella saliva; tali p.a. devono avere determinate proprietà chimico-fisiche: alta solubilità nella saliva, solubilità indipendente dal pH, assenza di gusto. La gomma

da masticare può essere impiegata per il trattamento locale di affezioni della bocca oppure, in seguito all'assorbimento dei principi attivi attraverso la mucosa della bocca o l'apparato gastrointestinale con la deglutizione della saliva, può avere azione sistemica.

Le gomme da masticare medicate soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e/o al saggio di uniformità di massa. Le droghe vegetali e le preparazioni a base di droghe vegetali presenti in questa f.f. non sono soggette a tali disposizioni.

Come forma farmaceutica presenta i seguenti vantaggi:

- assumibile senz'acqua ed in qualsiasi momento;
 - vantaggiosa per pazienti con difficoltà a deglutire;
 - eccellente forma farmaceutica per trattare episodi acuti.
- La rapidità d'azione è dovuta al veloce rilascio del p.a. nella cavità buccale e il susseguente ingresso nel torrente circolatorio;
- evita il metabolismo di primo passaggio offrendo un miglior profilo di biodisponibilità;
 - l'assorbimento sublinguale evita l'inattivazione gastrica del p.a. permettendo l'impiego di un quantitativo minore del farmaco e riducendo quindi i possibili effetti collaterali;
 - possibile impiego per ottenere effetti locali sulla mucosa buccale;
 - controbilanciando la secchezza buccale previene candidiasi e carie dentali;
 - il rilascio graduale del p.a. che raggiunge lo stomaco preventivamente disciolto nella saliva preserva la mucosa gastrica da possibili irritazioni;
 - la terapia può essere sospesa in qualsiasi momento;
 - gusto piacevole;
 - molto gradita ai ragazzi.

Tuttavia non mancano delle criticità per questa particolare forma farmaceutica:

- rischio di sovradosaggio;
- la presenza di polialcoli può causare flatulenza o diarrea;
- non adatta a portatori di protesi, ponti mobili o otturazioni provvisorie;
- non adatta a bambini piccoli (pericolo di ingestione);
- masticare lungamente un chewing gum può causare dolori ai muscoli facciali o dolore auricolare;
- limitato impiego di p.a. dal sapore non gradevole se non facilmente mascherabile.

Inoltre una criticità non trascurabile della f.f. gomma da masticare è la difficoltà nel valutare quanto principio attivo viene rilasciato durante la masticazione e in quanto tempo. Ciò è determinabile attraverso l'applicazione del Saggio 2.9.25 F.U.I. XII, Saggio di dissoluzione per le gomme da masticare medicate.

Il saggio viene impiegato per determinare la velocità di dissoluzione delle sostanze attive contenute nelle gomme da masticare medicate e consiste nel sottoporre ad una masticazione meccanica un pezzo di gomma posto in una piccola camera concepita per simulare il processo di masticazione all'interno del macchinario descritto in Farmacopea. Il problema nasce quindi dall'impossibilità di avere nel laboratorio della farmacia tale macchinario ma anche dalla mancanza di disponibilità di quest'ultimo presso università o laboratori di analisi ai quali il farmacista potrebbe rivolgersi per far analizzare il proprio preparato. Se questo aspetto può essere trascurato per gomme medicate a base di estratti vegetali con sole attività salutistiche, diventa un limite nella dispensazione del preparato in caso di p.a. farmacologicamente attivi.

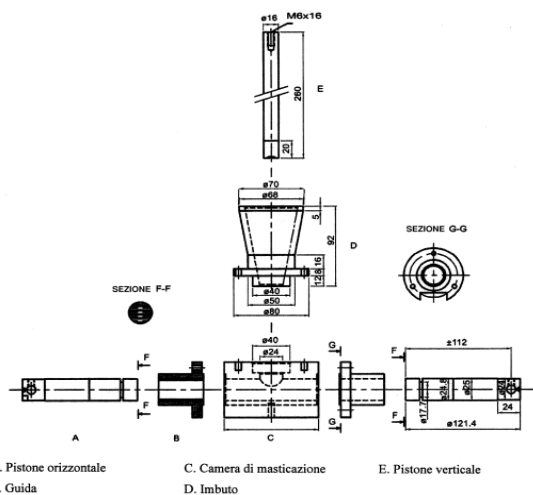


Fig. 1: Camera di masticazione e pistoni.

MATERIALI E METODI: Le gomme da masticare medicate sono costituite, oltre che dal o dai principi attivi, da una base di elastomeri naturali o sintetici alla quale si possono unire, a seconda delle necessità, eccipienti quali agenti di riempimento, emollienti, plastificanti, stabilizzanti, edulcoranti, aromatizzanti e coloranti. Sono ottenute per FUSIONE a circa 60°C della base di elastomeri nella quale si incorporano i p.a. e i vari eccipienti (metodo attuabile solo per p.a. stabili alle temperature di fusione); oppure per COMPRESSIONE della miscela di polveri costituita dal p.a., la gomma base e gli adeguati eccipienti impiegando una macchina comprimitrice.

Nel laboratorio della farmacia che sia provvisto di comprimitrice è possibile quindi allestire gomme da masticare medicate sfruttando l'impiego di gomme base pronte per compressione diretta che sono normalmente reperibili ai distributori di materie prime per il laboratorio della farmacia.

Questo metodo è stato impiegato per realizzare nel laboratorio di farmacia territoriale due rimedi antinausea in gomma da masticare da 1g, uno su base naturale l'altro su base farmaceutica e che rappresentano entrambi un'alternativa non presente in commercio. Il primo contiene 100mg di zenzero E.S. titolato al 5% in gingeroli (prodotto non presente in commercio); lo **ZENZERO**, *Zingiber officinale*, la cui droga è rappresentata dal rizoma, ha attività antiemetica e anticinetosi ampiamente dimostrate da studi sull'uomo; si impiega a dosi comprese tra 60-100mg alle quali non si segnala nessun effetto secondario tossico; il secondo contiene 25mg di dimenidrinato formulato come proposta acariogena e non glucogenetica alternativa al prodotto in commercio; il **DIMENIDRINATO** si presenta come una polvere cristallina bianca o quasi, o come cristalli incolori; chimicamente è la combinazione di difenidramina e 8-cloroteofillina; dal punto di vista farmacologico è un antagonista dei recettori H_1 ed ha attività antiemetica e anticinetosi (da tabella 8 F.U.I. XII, dosi abituali: 0.05g/dose, 0.2g/die per os; dosi max.: 0.1g/dose, 0.3g/die per os); presenta i tipici effetti indesiderati degli anti- H_1 come sonnolenza, secchezza delle fauci, cefalea, reazioni cutanee su base allergica. Per realizzare la gomma da masticare si è impiegata in entrambi i casi la gomma base pronta per CD di Farmalabor, Fast Gum -sweet-, alla quale si sono uniti gli agenti di scorrimento e gli opportuni edulcoranti ed aromi nelle percentuali adeguate per ottenere la migliore miscela di polveri da comprimere.

Queste le formulazioni elaborate:

ZENZERO E.S. 5% 100mg GOMME MEDICATE DA 1g:

- zenzero E.S. 5% gingeroli, 10%
- sucralosio, 0.25%
- aroma arancio polvere, 0.10%
- talco, 2.00%
- silice, 1.00%
- Mg stearato, 1.50%
- Fast Gum, qb 1000mg

DIMENIDRINATO 25mg GOMME MEDICATE DA 1g:

- dimenidrato, 2.5%
- sucralosio, 0.50%
- ammonio glicirrinato, 0.10%
- aroma limone polvere, 1.50%
- talco, 2.00%
- silice, 1.00%
- Mg stearato, 1.50%
- Fast Gum, qb 1000mg

FAST GUM -sweet- è una gomma base edulcorata per CD costituita da elastomeri sintetici (33-37%), sorbitolo come plasticizzante ed edulcorante (4-8%), silice come agente anti-impaccante (<2%), neoesperidina diidrocalcone che è un edulcorante sintetico 1500-1800 volte più dolce del saccarosio ed esaltatore d'aroma (0.4%), isomalto, poliolo, diluente ed edulcorante non cariogeno (fino 100%). Gli edulcoranti impiegati nelle due formule sono: **SUCRALOSIO**, zucchero sintetico con potere edulcorante 300-1000 volte superiore al saccarosio; termostabile e insensibile al pH; non è cariogeno e non produce variazioni della glicemia; percentuali d'impiego 0.03-0.24%; **AMMONIO GLICIRRIZINATO**, derivato della liquirizia con altissimo potere dolcificante (potere edulcorante=50). Gli **AROMI IN POLVERE** utilizzati sono sostanze aromatizzanti naturali supportate su maltodestrine e gomma arabica; percentuali d'impiego 1Kg per ogni 1000Kg di prodotto finito. **TALCO**, **SILICE** e **Mg stearato** sono gli agenti antifrizione il cui inserimento nella formula è fondamentale per garantire le caratteristiche di scorrevolezza intrinseche della polvere (*azione glidante*), della polvere all'interno della macchina compresse (*azione lubrificante*) e per evitarne l'adesione ai punzoni durante la compressione (*azione antiaderente*). Tutti e tre gli agenti possiedono queste tre attività ma ognuno è più efficace in una rispetto alle altre, così il talco è spiccatamente un glidante ed antiaderente, la silice un glidante, il Mg stearato un lubrificante ed antiaderente.

Le gomme sono state realizzate con una compresse alternativa da tavolo, la Matrix 2.2 di Ataena, macchina pneumatica ad aria compressa, costituita completamente in acciaio ed alluminio e ideale per la realizzazione di piccoli lotti di compresse. La macchina utilizza punzoni di vario diametro e sia la profondità della camera che il gruppo pressore sono regolabili manualmente.

Si è lavorato con le seguenti condizioni operative:

- Temperatura, 20°C (condizione ottimale 20°C, max 27°C).
- HR, 33% (ottimale inferiore o uguale 35%, max 50%).
- Punzone 12 e altezza camera 14, rapporti adeguati per ottenere una cpr di 1g di peso.
- Velocità della macchina tra 4 e 4.5. E' consigliabile non operare a velocità di lavoro troppo elevate per non creare aumenti di temperatura all'interno della macchina che porterebbero ad una fusione della gomma base.

La miscela di polveri da comprimere si è ottenuta mediante l'impiego di un mixer a 4 lame. La base Fast Gum viene infatti passata nel mixer per rompere i grumi caratteristici della materia prima (si effettuano impulsi brevi di 2-3 secondi per evitare che la base si surriscaldi e tenda a fondersi); è da evitare l'utilizzo del setaccio perché la base quando si tenta di setacciarla tende ad otturare le maglie dello staccio, incollandosi ad esso. Una volta ottenuta una base omogenea si uniscono direttamente nel mixer il p.a., i dolcificanti e gli aromi, la silice e metà del talco e si mixa a brevi impulsi; quindi si aggiunge la restante metà del talco, il Mg stearato e si effettuano gli ultimi 2-3 impulsi. Si procede caricando la tramoggia della compresse con la polvere ottenuta e si inizia la fase di compressione.

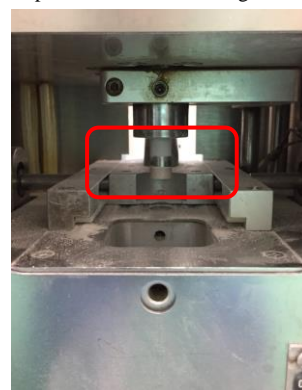


Fig.2(in senso orario): Matrix 2.2 Ataena. Mixer. Fast Gum -sweet-.

RISULTATI: La realizzazione delle gomme con due principi attivi diversi ha condotto a problematiche diverse in fase di allestimento e sul prodotto finale.

Le gomme con zenzero E.S. sono risultate troppo dure tendendo a sfaldarsi durante la masticazione (*fenomeno del crumbling*). Si è tentato di risolvere il problema aggiungendo alla formulazione un plasticizzante, **sorbitolo liquido 70%** nella percentuale dell'1%; questo eccipiente è un liquido limpido sciropposo con gusto dolciastro, non cariogeno e acalorico, generalmente impiegato in percentuali del 1-3%; è stato aggiunto nel mixer prima del Mg stearato, goccia a goccia cercando di distribuirlo in maniera uniforme. L'aggiunta di questo poliolo ha però condotto al verificarsi di un altro inconveniente in fase di compresse; infatti il calore che normalmente si genera con la compressione tende a sciogliere il sorbitolo che diventa quindi "appiccicoso" e la gomma prodotta rimane attaccata al punzone superiore della compresse impedendone il normale funzionamento (*fenomeno dello sticking*).

Per evitare lo sticking sono stati fatti vari tentativi, come porre la miscela di polveri da comprimere in freezer per alcune ore prima di impiegarla in modo da rallentare il



surriscaldamento; si è aumentata la percentuale del talco fino a un 5% in modo da potenziare l'attività antiaderente; ma i miglioramenti ottenuti non sono stati significativi. Si è provato allora a mettere in atto l'intuizione del dr. Massimo Conti che suggeriva l'impiego di **teflon adesivo ad uso alimentare** da far aderire al punzone superiore della comprimitrice in modo da sfruttare l'antiaderenza tipica del teflon stesso. I punzoni della comprimitrice Matrix sono già teflonati per loro natura, questo è il motivo per cui normalmente le gomme non rimangono attaccate al punzone superiore, tuttavia l'aggiunta di sorbitolo liquido nella formulazione ha reso la miscela di polveri molto più sensibile al calore e la gomma tende ad "appiccicarsi". Il disco di teflon da far aderire al punzone superiore viene ottenuto usando il punzone stesso come stampo, premendolo su un piccolo foglio di teflon ad uso alimentare e tracciando così il margine esatto del disco. Quindi con delle forbici si ritaglia il disco, si toglie la pellicola protettiva e si fa aderire al punzone superiore evitando che si formino bolle d'aria e controllando che il teflon non sporga dai margini del punzone perché ciò creerebbe problemi nel passaggio di quest'ultimo all'interno della camera. Asciugare per pochi secondi con l'aria calda di un phon può aiutare a rendere perfetta l'adesione del disco di teflon al punzone.

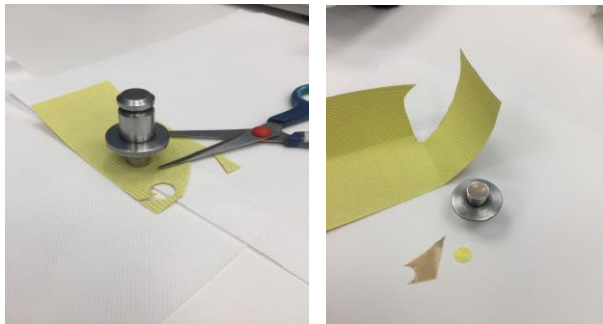


Fig. 3: Realizzazione del disco di teflon.

Le gomme con dimenidrinato sono risultate invece morbide ma il loro sapore amaro, dovuto al p.a. estremamente amaro per sua natura, è stato difficilmente mascherabile, nonostante siano stati fatti numerosi tentativi di mix di aromi ed edulcoranti.

CONCLUSIONI: Dalle prove fatte in laboratorio nell'allestimento dei due preparati si può affermare che la strategia migliore per ottenere gomme da masticare medicate morbide evitando così il fenomeno del crumbling è quella di aggiungere del sorbitolo liquido 70% come plasticizzante nella percentuale tra 1-3%, porre la miscela di polveri da comprimere alcune ore in freezer prima del suo utilizzo in modo da ritardarne il surriscaldamento in fase di comprimitura e far aderire un disco di teflon adesivo ad uso alimentare al punzone superiore della comprimitrice per evitare il fenomeno dello sticking che potrebbe verificarsi in seguito all'aggiunta del plasticizzante. Mix adeguati di aromi ed edulcoranti possono migliorare il sapore non gradevole delle gomme dovuto a principi attivi amari per loro natura. Per il dimenidrinato il mix migliore è risultato sucralosio 0.50%, ammonio glicirrinato 0.10% e aroma limone polvere 1.50%. Tuttavia il gusto amaro è stato solo parzialmente mascherato anche se le gomme risultano comunque edibili. Si ipotizza una possibile risoluzione mediante messa a punto di una metodica del mascheramento dei sapori attraverso l'impiego di β -ciclodestrina e la formazione di un complesso con intermedio. Il confezionamento finale delle gomme prodotte può essere fatto in contenitori in plastica con tappo contenente serbatoio di silice oppure alloggiando le gomme in blister alluminio/plastica usati solitamente per le cpr; entrambi garantiscono il riparo dall'umidità che questa preparazione esige.

CARATTERISTICHE PRODOTTO FINITO:

ZENZERO E.S. 5% GINGEROLI GOMME DA MASTICARE:

gomme morbide che rimangono tali anche dopo lunga masticazione, aroma gradevole, sapore pungente caratteristico, piacevolmente edulcorate. Confezionate in blister alluminio/plastica. Dispensabili come preparato erboristico ai sensi della nota del Ministero della Salute 05/12/2002. Scadenza attribuita massimo 6 mesi e comunque non oltre il 25% del termine di scadenza del componente che scade prima. Saggio di Farmacopea effettuato, controllo dell'uniformità di massa.



DIMENIDRINATO 25mg GOMME DA MASTICARE:

gomme morbide che rimangono tali anche dopo lunga masticazione; gusto amaro presente ma comunque edibili. Confezionate in blister alluminio/plastica. Regime di dispensazione Ricetta Ripetibile. Scadenza attribuita massimo 6 mesi e comunque non oltre il 25% del termine di scadenza del componente che scade prima. Saggio di Farmacopea effettuato, controllo dell'uniformità di massa.



Bibliografia

- Handbook of Pharmaceutical Excipients -sixth edition- Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn.
- Manuale delle preparazioni galeniche -IV° edizione- Franco Bettiol.
- L'uomo, la fitoterapia, la gemmoterapia. -III° edizione- Bruno Brigo.
- The History of Chewing Gum. Terry Miller Shannon da www.pearsoncanadaschool.com.
- Farmacopea Ufficiale Italiana XII° edizione.
- Dispense Medicated Chewing Gum -Master in Preparazioni Magistrali Galeniche per uso umano e veterinario - a.a. 2015/2016- Dr. Pietro Siciliano.