

## MASTER DI II LIVELLO

QUESTA RUBRICA PREVEDE LA PUBBLICAZIONE DELLE TESI REALIZZATE COME ESAME FINALE DEL MASTER DI II LIVELLO IN PREPARAZIONI GALENICHE MAGISTRALI PER USO UMANO E VETERINARIO, RELATIVE ALL'ANNO ACCADEMICO 2016/17. LE TESI SONO ANCHE RIPORTATE NEL SITO DI UTIFAR NELLA SEZIONE DI UTIFAR SCIENZE.

DI ANNA RITA MAGGIO,  
FARMACISTA

## FORMULAZIONE DI **COLLUTORIO** CON FITOATTIVI IN COMPRESSE SPATOLATE

### LA SCELTA DELLA FORMULAZIONE

Per molte persone il collutorio è diventato a tutti gli effetti un prodotto imprescindibile della loro igiene orale quotidiana e 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 si può 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 aspettative in accordo con i controlli quali-quantitativi di volta in volta controllato l'uniformità di massa, il tempo di disaggregazione, la stabilità nel tempo, il sapore e l'effetto balsamico rinfrescante. Si è arrivati alla formulazione finale e partendo da questa è possibile proporre delle altre a seconda delle esigenze del cliente/paziente o del tipo di problema.



## 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 tannini (5-10%) compresi tannini condensati (prevalentemente oligomeri della proantocianidina con unità catechina e 7o gallo catechina) e gallotannini idrolizzabili, in particolare un piccolo quantitativo di amamelitannino. Sono inoltre presenti (+)- catechina, (+)- gallo catechina, epigallocatechingallato ed (-)epigallocatechingallato. 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 sono note quelle per interno nei riguardi di 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).

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

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. 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%). Tre 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.

... distensione naturale dal 1993!



Il MAGNESIO è un minerale che contribuisce alla riduzione della stanchezza e dell'affaticamento fisico e mentale, sostiene il normale funzionamento del

sistema nervoso, la normale funzione muscolare, favorisce il metabolismo energetico e la buona struttura di ossa e denti.

Il prodotto è reperibile presso il vostro grossista di fiducia o direttamente da Natural Point.  
Siamo presenti al Cosmofarma di Bologna dal 20 al 22 aprile – Pad. 25 Stand A110





## COMPRESSE SPATOLATE, VANTAGGI E SVANTAGGI

E' indubbiamente una formulazione fitoterapica innovativa, che rispecchia le richieste dei clienti/pazienti nel ricercare sempre più spesso un "prodotto naturale valido". E' stato valutato il basso costo nell'allestimento di questa formulazione, la facilità di esecuzione e la comodità del prodotto finale, essendo delle compresse (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 : pertanto 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 alcol.

## 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 allestimento 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 da:

- Acqua 32 g
- Alcool etilico assoluto 68 g.

Nella nostra formulazione, poiché abbiamo scelto come principi attivi estratti secchi, bisogna 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.

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.

## 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 pian 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.



## 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 determinata 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 compresse spatolate con la dovuta precisione ed accuratezza è necessario procedere a posteriori.

La Piastra usata è una Torpac 200 mg, che permette di allestire un numero di compresse pari a 50 con peso teorico di 200 mg cad. Ciò vorrà dire, ragionando 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. E' consigliabile 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** 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 179,3 mg. Tutte le unità sono dentro la deviazione standard consentita sec FU XII che indica fino a 250mg tolleranza  $\pm 7,5\%$  realizzandole come officinali. Non idonee però per aspetto, lavorazione e sapore.

**II 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).

**III PROVA:** è stata variata la proporzione tra base e p.a. adoperando rispettivamente un 80% (mannitolo 40%, Sorbitolo 40%, PVP 20%) e un 20% (Amamelide 50%, camomilla 50%). Il pm è di 186,8 mg con oscillazioni ampiamente dentro ai limiti FU del 7,5%. Il risultato ottenuto non era ancora del tutto soddisfacente ed è stato aggiunto un altro p.a. che ne migliori il sapore e l'efficacia. Si è alla Menta Piperita.

**IV PROVA:** 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.

# FITOTERAPIA E TECNOLOGIA MODERNA

Il pm calcolato è di 191,7 mg rientra nella tolleranza  $\pm 7,5$  % secondo F.U. Da un punto di vista della consistenza e durezza il risultato era ottimale e 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 194,5mg. E tutte le unità posologiche sono ampiamente dentro il limite del  $\pm 7,5$ % secondo F.U. per i preparati officinali ed entro il  $\pm 10$ % se considerato come un preparato magistrale.



Le compresse presentano sapore gradevole, rinfrescanti dell'alito, si sciolgono in bocca e in poca acqua.

## REGIMI DI DISPENSAZIONE POSSIBILI

### • OFFICINALE

E' possibile allestire tale preparazione sia come preparazione a base di ingredienti vegetali ai sensi della nota 05/12/2002 MA 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 : «compresse alito fresco per uso interno».

### • MAGISTRALE

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

## CONTROLLI ESEGUITI:

- uniformità delle singole unità
- unità di massa
- tempo di disaggregazione
- stabilità nel tempo
- controlli qualitativi



SE È VERO CHE OGNI PIANTA SI PUÒ CONSIDERARE UNA FONTE DI PRINCIPI ATTIVI MOLTO IMPORTANTE, NON SI DEVE MAI DIMENTICARE CHE È ANCHE UN FORMIDABILE LABORATORIO CHIMICO CON UNA PRODUZIONE DI UN NUMERO MOLTO ELEVATO DI MOLECOLE CHE, SEPPUR "NATURALI", POTREBBERO SEMPRE DARE INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI E POSSIBILI REAZIONI IDIOSINCRASICHE ANCHE GRAVI

In tutte le prove effettuate si è notato che le cpr che avevano un peso maggiore stavano tutte a sx. Bisogna prestare molta attenzione al metodo di spatolamento se si è destromano o mancini. Una volta riempiti tutti i fori è consigliabile 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 compresse non risultassero troppo morbide o troppo dure.

In conclusione, due osservazioni: per diminuire il tempo di disaggregazione si deve migliorare ulteriormente la formulazione e impiegare sempre materie prime controllate. Se è vero che ogni pianta si può considerare una fonte di principi attivi molto importante, non si deve mai dimenticare che è anche un formidabile laboratorio chimico con una produzione di un numero molto elevato di molecole che, seppur "naturali", potrebbero sempre dare interazioni con altri farmaci e possibili reazioni idiosincrasiche anche gravi.

### BIBLIOGRAFIA

- Guida bibliografica ai più noti fitoterapici Elisabetta Boncompagni-Erika Bianchi - Corrado - Giua- Monografie Escop
- Le compresse spatolate slides Dott. Pietro Siciliano
- Medicamenta
- Hamamelis Leaf-hamamelidis folium. European Pharmacopoeia, Council of Europe.