

## 1.0 VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA DI UNA FORMULAZIONE

Come sappiamo gli imprescindibili requisiti che deve possedere un farmaco sono qualità, efficacia e sicurezza. Per le specialità farmaceutiche l'efficacia e la sicurezza sono certificate in sede di registrazione ministeriale (n°AIC) e la qualità dalle NBF che deve seguire l'industria nella produzione. Nel caso invece della preparazione magistrale la qualità è responsabilità del farmacista, che segue le NBP, e l'efficacia e la sicurezza invece spettano in prima istanza al medico prescrittore.

Il farmacista preparatore quando riceve una prescrizione magistrale si trova davanti a due possibilità:

1. La prescrizione è una formula validata. E' questo il caso delle formulazioni presenti nelle Farmacopee e nei formulari accreditati o previste nei prontuari galenici delle farmacie ospedaliere per le quali è stata elaborata una procedura validata in base a studi pubblicati. In quest'ultimo caso la formulazione ha tossicologia (dosaggi e posologia), procedura di preparazione, stabilità, temperatura e modalità di conservazione, oltre, quando richiesto, materiale del flacone, precisamente specificati. Tali dati sono reperibili anche on-line al sito: [www.stabilis.org](http://www.stabilis.org) che è un portale utilissimo che raccoglie le formulazioni delle farmacie ospedaliere europee. In tal caso il farmacista preparatore può procedere immediatamente all'allestimento seguendo le informazioni reperite che è buona norma registrare nel SW per velocizzare in futuro le operazioni di controllo. In presenza di precisi dati riguardanti la stabilità, c'è la possibilità di estendere o contrarre la shelf-life del farmaco rispetto alle regole dettate dalla Farmacopea.
2. La prescrizione è del tutto originale ovvero non rappresenta una formula standard accreditata. In tal caso è responsabilità del farmacista, dopo aver approvato la formula da un punto di vista normativo, effettuare un controllo di idoneità tossicologica e chimico-fisica. Un primo aiuto deriva dalla tabella n°8 della Farmacopea *"Dosi dei medicinali per l'adulto, oltre le quali il farmacista non può fare la spedizione, salvo il caso di dichiarazione speciale del medico"*. In tabella sono riportate le dosi massime pro-dose e pro-die.

Purtroppo tale tabella, pur riportando molti principi attivi, non è esaustiva e non ci dà alcuna informazione sulle modalità di preparazione, sulle eventuali incompatibilità chimico-fisiche e sulle interazioni di più sostanze. Informazioni preziose si possono reperire da un testo che, anche se non ufficiale, è da sempre considerato un preciso e autorevole riferimento: *Medicamenta*. Ora si trova in versione on-line ed è buona norma che le sostanze presenti nei SW di laboratorio abbiano un veloce link alle sue monografie.

Altri dati sono reperibili on-line consultando banche dati internazionali accreditate di cui riportiamo di seguito gli indirizzi. Per una veloce interrogazione di tali banche dati è essenziale identificare gli ingredienti di una formulazione in maniera precisa e univoca.

La valutazione di una formulazione a livello tossicologico non deve riguardare solo l'aspetto della congruità della prescrizione ma anche le modalità ambientali che riguardano l'allestimento della stessa, ponendo particolare attenzione all'aspetto microbiologico che diventa cruciale nei colliri e nelle forme iniettabili. La Farmacopea riporta i tenori massimi per tipologia di microrganismi ammessi nelle varie forme farmaceutiche che, con delle precise istruzioni operative di pulizia e sanitizzazione degli ambienti validate da controlli periodici (HACCP, controlli delle cappe a flusso laminare, etc.), è facile rispettare.

Infine anche l'aspetto della sicurezza dell'operatore va valutato con attenzione ponendo in essere tutte quelle strategie atte a preservarne la salute. Il corretto uso di protezioni individuali (camici, guanti, mascherine, occhiali protettivi, etc.) ben specificate nell'adatta tipologia e delle apparecchiature (aspiratori per polveri, cappe a flusso laminare, autoclavi, etc.) le cui modalità di utilizzo, riportate nelle istruzioni operative del laboratorio, devono essere sempre rispettate.

### **1.1 Identificazione precisa degli ingredienti: n° CAS, n°EINECS/ELINCS, principali banche dati consultabili**

L'interrogazione di banche dati è molto facilitata da una previa precisa identificazione delle materie prime di cui è necessario acquisire informazioni.

Per quanto riguarda le sostanze, vi sono varie classificazioni riconosciute a livello internazionale.

La numerazione CAS è la più adoperata ma riveste importanza anche la numerazione EINECS/ELINCS (numero EC).

#### **APPROFONDIMENTO**

Il **numero CAS** è un identificativo che individua in maniera univoca una sostanza chimica. Il *Chemical Abstracts Service*, una divisione della American Chemical Society, assegna questi identificativi a ogni sostanza chimica descritta in letteratura. Il numero CAS è costituito da tre sequenze di numeri separati da trattini. Il primo gruppo è costituito da un numero variabile di cifre, fino a sei, il secondo da due cifre, mentre il terzo e ultimo gruppo è costituito da una singola cifra che serve da codice di controllo. I numeri sono assegnati in ordine progressivo e non hanno quindi nessun significato chimico.

Se una molecola ha più isomeri a ciascun isomero sarà assegnato un numero CAS differente. Per esempio il numero CAS del D-glucosio è 50-99-7 mentre quello del L-glucosio è 921-60-8. In alcuni casi particolari a una intera classe di composti è stato assegnato un unico numero CAS; per esempio tutte le alcol deidrogenasi hanno come numero CAS 9031-72-5.

Il **numero EINECS/ELINCS (numero EC)**: il numero EINECS (acronimo di European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances -Registro Europeo delle Sostanze chimiche in Commercio-) è un codice di registrazione che indica in maniera univoca un composto in commercio tra il 1° gennaio 1971 e il 18 settembre 1981 nell'Unione Europea.

Il registro fu creato dalla direttiva 67/548/EEC riguardante l'etichettatura delle sostanze pericolose: il numero EINECS deve apparire sull'etichetta e sull'imballaggio.

Dal 19 settembre 1981 il registro è stato sostituito dall'European List of Notified Chemical Substances (ELINCS). A tutte le nuove sostanze immesse nel mercato europeo è assegnato un numero ELINCS dopo la notifica alla commissione europea. Anche il numero ELINCS è obbligatorio su etichette e imballaggi.

Il termine numero EC è preferibile a numero EINECS/ELINCS, ma non deve essere confuso con il numero EC della Enzyme Commission. Il numero EINECS è rappresentato da un sistema a sette cifre del tipo 2XX-XXX-X o 3XX-XXX-X che inizia da 200-001-8. Il numero ELINCS è rappresentato da un sistema a sette cifre del tipo 4XX-XXX-X che parte da 400-010-9.

Nel reperire notizie riguardo una sostanza, l'uso di tali numeri rende facile e precisa la consultazione di banche dati .

Riportiamo le banche dati più importanti a livello tossicologico:

- ECHA – European Chemical Agency: <http://echa.europa.eu>
- U.S. National Library of Medicine – TOXNET – ChemIDplus: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>. Probabilmente il più completo ed interessante Database tossicologico dal quale facilmente si accede ad altre interessanti banche dati come,
  - HSDB – TOXNET database, raccolta di dati a taglio medico/tossicologico;
  - CCRIS – Chemical Carcinogenesis Research Information System;
  - DRUG INFORMATION PORTAL;

- NCBI – PUBCHEM database, raccolta di dati a taglio chimico/farmaceutico;
- PUBMED, famoso database a taglio medico/sperimentale;
- TOXLINE, , raccolta di dati a taglio tossicologico;

Un altro importantissimo database è:

- CIR – COSMETIC INDEX REVIEW: <http://www.cir-safety.org/>, database riguardante la tossicologia delle principali sostanze adoperate in cosmesi. Si possono scaricare gli assessment per ogni singola sostanza. Prezioso per redigere i P.I.F. (dossier cosmetici) ma anche a livello tossicologico in generale. Per il CIR le ricerche vanno effettuate per INCI name

E' buona norma che il farmacista, una volta reperite le notizie e i valori tossicologici , li annoti sul SW del laboratorio in corrispondenza delle rispettive sostanze, per facilitare in futuro le valutazioni sulle formulazioni.

## 1.2- Documentazione: schede tecniche e di sicurezza.

Importanti informazioni sono presenti nelle documentazioni relative alle materie prime acquistate.

I fornitori di materie prime sono tenuti a fornire per ogni sostanza la scheda tecnica, la scheda di sicurezza (MSDS) e il certificato di analisi:

- **Scheda tecnica:** riporta gli standard chimico-fisici stabiliti dal produttore. Nella scheda troviamo l'identificazione univoca della sostanza attraverso i numeri CAS e EC, l'eventuale conformità a standard accreditati (Farmacopee, etc.), il nome INCI, se disponibile, il titolo, la formula bruta, caratteristiche organolettiche, le principali caratteristiche chimico-fisiche (peso molecolare, solubilità, densità, punto di fusione, potere rotatorio, umidità relativa,  $\log P_{o/w}$ , vapore di pressione,  $pK_a$ , viscosità, caratteristiche microbiologiche, etc.), le impurezze, e le principali proprietà (presenza/assenza di OGM, allergeni, glutine, irradiazioni, solventi residui, ftalati, etc.). Questi valori standard di produzione dovranno essere verificati al confronto con i relativi i certificati di analisi.

Tale scheda viene fornita una tantum e riporta una data di emissione e un numero di revisione ed è valida fino al prossimo aggiornamento.

I fornitori di materie prime meglio organizzati hanno l'abitudine di avvisare i propri clienti riguardo eventuali aggiornamenti.

La detenzione in laboratorio di tale scheda, sotto forma cartacea o informatica, è obbligatoria.

- **Scheda di Sicurezza:** è una scheda, in formato standard europeo, composta da 16 sezioni.

Riporta una data di emissione e un numero di revisione che può essere aggiornato dal produttore nel tempo.

Tale scheda viene fornita una tantum ed è valida fino al prossimo aggiornamento.

I fornitori di materie prime meglio organizzati hanno l'abitudine di avvisare i propri clienti riguardo eventuali aggiornamenti. La detenzione in laboratorio di tale scheda, sotto forma cartacea o informatica, è obbligatoria.

Le sezioni sono:

- Sezione 1– identificazione della sostanza o della miscela; identificazione univoca con numeri di CAS e EC; usi identificati e usi sconsigliati; informazioni sul fornitore della scheda; numeri telefonici di emergenza (Centri Antiveleni);
- Sezione 2– identificazione dei pericoli: dove sono riportate le indicazioni di pericolo (frasi H) e i consigli di prudenza (frasi P) che gli operatori, maneggiando la sostanza, devono mettere in atto, e i pittogrammi di pericolo

- obbligatori sull'etichetta del fornitore; sono riportati anche i riferimenti legislativi;
- Sezione 3- composizione/informazioni sugli ingredienti: vengono riportate le specifiche di composizione della sostanza o miscela;
  - Sezione 4- misure di pronto soccorso da mettere in atto nel caso si dovesse verificare un incidente durante le operazioni di produzione;
  - Sezione 5- misure di anticendio;
  - Sezione 6- misure di rilascio accidentale;
  - Sezione 7- manipolazione e immagazzinamento;
  - Sezione 8- controllo dell'esposizione/protezione individuale: punto molto importante in cui si definiscono i valori di TLV, TWA e STEL (le cui definizioni sono più avanti riportate). In base a tali valori il direttore responsabile del laboratorio decide le modalità da adottare per la lavorazione della sostanza (cappe aspiranti chimiche, a flusso laminare orizzontale, o verticale o verticale con riciclo, etc.. In questa sezione vengono anche stabilite le tipologie di protezioni individuali (indumenti, guanti, maschere, respiratori, occhiali protettivi, etc.);
  - Sezione 9- proprietà fisiche e chimiche: vengono riportati i dati presenti anche nella scheda tecnica;
  - Sezione 10- stabilità e reattività: oltre alle modalità di stoccaggio sono descritte, anche se in maniera piuttosto generica, anche le incompatibilità chimico-fisiche e le reazioni pericolose;
  - Sezione 11- informazioni tossicologiche: sono dati tossicologici interessanti anche se spesso non esaustivi (DL<sub>50</sub>, irritazione cutanea e oculare, sensibilizzazione cutanea, mutagenesi e teratogenesi, NOAEL, DNEL, TLV, etc.);
  - Sezione 12 -informazioni ecologiche: dati tossicologici ambientali;
  - Sezione 13 -considerazioni sullo smaltimento: vengono riportate le regole per un corretto smaltimento della sostanza;
  - Sezione 14 -informazioni sul trasporto;
  - Sezione 15-informazioni sulla regolamentazione: lista delle leggi e dei regolamenti inerenti e citati dalla scheda;
  - Sezione 16- altre informazioni
- **Certificato di analisi:** certifica per uno specifico lotto (o batch) la conformità alla scheda tecnica. E' buona norma che validi tutti i valori presenti nella scheda tecnica (titolo, impurezze, proprietà chimico-fisiche e microbiologiche, etc.). Deve essere obbligatoriamente prodotta dal fornitore per ogni acquisto. La detenzione in laboratorio di tale scheda, sotto forma cartacea o informatica, è obbligatoria e va allegata al registro delle materie prime. Le NBP prevedono che il direttore del laboratorio, identificato come responsabile nel sistema di qualità, firmi e numeri il certificato riportando anche gli estremi del documento di ingresso (D.D.T., fattura, etc.). L'esclusiva archiviazione elettronica, molto comoda, è consentita solo se accompagnata da una valida firma digitale. In tal modo il direttore del laboratorio, sotto sua responsabilità, dopo aver preso visione del certificato, approva la sostanza per l'uso specifico alla quale viene destinata etichettandola secondo le NBP.

#### SUGGERIMENTO

E' buona norma che il SW del laboratorio abbia per ogni sostanza un link diretto ai file delle schede tecniche e di sicurezza. In tal modo, in maniera molto veloce, il farmacista può accedere ai dati. Stessa cosa per il registro di carico delle materie prime che dovrebbe avere, per ogni operazione di ingresso, un link diretto al file del certificato di analisi.

### 1-3 Valutazione tossicologica per ogni ingrediente: LD<sub>50</sub>, NOAEL, NOAEC, DNEL, AF(0 SF), DGA e descrizione dei principali dati tossicologici

La scheda di sicurezza alla sezione 11 riporta i principali dati tossicologici. Spesso accade che tali schede non siano esaustive e che necessitino di ulteriori integrazioni. Attraverso il numero CAS ed EC si possono facilmente ottenere, interrogando le principali banche dati internazionali, molti dati tossicologici che andrebbero registrati nel SW del laboratorio al file specifico della sostanza. Il farmacista preparatore in tal modo molto velocemente riesce a capire la congruità dei dosaggi, semplificando un lavoro che altrimenti richiederebbe eccessivo tempo. Gli indici tossicologici sono identificati con acronimi. Alcuni di essi derivano da osservazioni sperimentali, molti altri invece sono semplici derivazioni matematiche da indici sperimentali.

#### APPROFONDIMENTO

##### PRINCIPALI INDICI TOSSICOLOGICI

**ED<sub>50</sub>** (*Dose Effective Concentration*), dose effettiva mediana, dose con effetto nel 50% del campione;

**MTD** dose massima tollerata;

**TDL<sub>0</sub>** (*Total Dose Low*) la più bassa dose di farmaco che produce effetto tossico;

**TCL<sub>0</sub>** (*Toxic Concentration Low*) la più bassa concentrazione di farmaco che produce effetto tossico, molto importante per il passato ma ora progressivamente in disuso soppiantato dalla LOAEL;

**TD<sub>50</sub>** (*Median Toxic Dose*) dose tossica nel 50% del campione;

**LDLo** (*Lethal Dose Low*) la più bassa dose di farmaco che ha registrato morte.

**LD<sub>50</sub>** (*Median Lethal Dose*) dose letale nel 50% del campione (generalmente ratti, ma anche altri mammiferi come cani, per particolari test riguardanti la tossicità nell'uomo), molto importante per il passato ma ora progressivamente in disuso in quanto soppiantato dalla NOAEL;

**LC<sub>50</sub>** (*Median Lethal Concentration*, concentrazione letale mediana)

**EC<sub>50</sub>** (*Median Effective Concentration*, concentrazione effettiva mediana) è la concentrazione di un dato farmaco tale da produrre il 50% dell'effetto massimale. Essa rappresenta la potenza del farmaco, sicché è plausibile affermare che tra più farmaci interagenti con lo stesso sistema recettoriale è più potente quello dotato di minore EC<sub>50</sub>. Quest'ultimo, infatti, sarà in grado di esplicare gli stessi effetti a concentrazioni inferiori. L'EC<sub>50</sub> di un farmaco può essere modificata in presenza di antagonisti. Gli antagonisti recettoriali competitivi determinano un aumento dell'EC<sub>50</sub> con apparente riduzione di potenza del farmaco agonista. Questo vuol dire che l'inibizione provocata dall'antagonista verrà sormontata aumentando le concentrazioni di agonista, il quale mantiene comunque la stessa efficacia e lo stesso effetto massimo ottenibile. Gli *antagonisti recettoriali non competitivi*, al contrario, non modificano l'EC<sub>50</sub> in quanto l'inibizione non può essere superata aumentando le concentrazioni di agonista. L'antagonista non competitivo riduce l'efficacia dell'agonista ma la potenza rimane invariata. Apparentemente si verifica una riduzione del numero di recettori. Gli *antagonisti recettoriali competitivi* sono invece farmaci privi di efficacia che stabiliscono un legame reversibile con il recettore. Non attivano il recettore ma esercitano un'azione di inibizione nei confronti del ligando naturale o del farmaco agonista. La loro attività intrinseca è nulla in quanto non mimano l'azione del ligando naturale.;

**TI** (*Therapeutic Index*) indice terapeutico,  $TI = LD_{50} / ED_{50}$ , rapporto fra la dose tossica e la dose necessaria per indurre una risposta terapeutica. Indicatore approssimativo della sicurezza di un farmaco;

**Margine di Sicurezza** =  $LD_1 / ED_{99}$ , rapporto fra la dose letale di un solo soggetto del campione e la dose necessaria per indurre una risposta terapeutica nel 99% del campione; indicatore migliore, rispetto all'indice TI, della sicurezza del farmaco;

**IC<sub>50</sub>** (*Median Inhibitory Concentration*) concentrazione inibente è la concentrazione di un inibitore enzimatico (farmaco, tossina o veleno, ecc.) necessaria per inibire il 50% del bersaglio in esame (enzima, cellula, recettore o microrganismo). L'IC<sub>50</sub> è perciò un parametro utilizzato per valutare l'efficacia di una sostanza nell'inibire il target ed è uno dei metodi comunemente usati nella ricerca farmacologica per misurare la potenza di un antagonista.

**TLV** (*Threshold Limit Value*, "valore limite di soglia"): concentrazione di sostanza al di sotto della quale "quasi tutte" le persone esposte non corrono alcun rischio; sono le concentrazioni ambientali delle sostanze chimiche aerodisperse al di sotto delle quali si ritiene che la maggior parte dei lavoratori possa rimanere esposta ripetutamente giorno dopo giorno, per una vita lavorativa, senza alcun effetto negativo per la salute. L'effetto tossico di più sostanze nell'aria va considerato additivo. RISCHIO LIEVE < 1/4 TLV; RISCHIO CONTROLLATO > 1/4 e < 3/4; TLV RISCHIO POTENZIALE > 3/4 e < TLV NON CONSENTITO > TLV;

**TLV-TWA** (*time-weighted average*): esprime la concentrazione limite, calcolata come media ponderata nel tempo (8 ore/giorno; 40 ore settimanali), alla quale tutti i lavoratori possono essere esposti, giorno dopo giorno senza

effetti avversi per la salute per tutta la vita lavorativa. Non sono ammesse conc. di inquinante che superino di 5 volte il TWA; valori superiori a 3 volte il TWA non devono essere rilevati per più di 3 minuti. Si calcola per un campionamento di 15 minuti e in una giornata lavorativa non sono ammessi più di 4 picchi vicini allo STEL;

**TLV-STEL** (*short-term exposure limit*): è il valore massimo consentito per esposizioni brevi - non oltre 15 minuti - ed occasionali - non oltre quattro esposizioni nelle 24 ore, intervallate almeno ad un'ora di distanza l'una dall'altra. Il TLV-STEL è la concentrazione alla quale si ritiene che i lavoratori possano essere esposti per breve periodo senza che insorgano: irritazione, danno cronico o irreversibile ai tessuti, effetti tossici dose risposta, **narcosi** di grado sufficiente ad accrescere le probabilità di infortuni o di influire sulle capacità di mettersi in salvo o ridurre materialmente l'efficienza lavorativa. Il TLV STEL non protegge necessariamente da questi effetti se viene superato il TLV-TWA. Il TLV-STEL non costituisce un limite di esposizione separato indipendente, ma piuttosto integra il TLV-TWA di una sostanza la cui azione tossica sia principalmente di natura cronica, qualora esistano effetti acuti riconosciuti

**TLV-C** (*ceiling*): concentrazione che non deve essere superata durante qualsiasi momento dell'esposizione lavorativa. Si tratta di valori limite da applicare per le esposizioni istantanee, che non devono superare per alcuna ragione nel corso del turno di lavoro. L'ACIGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) è del parere che i limite di concentrazione indicati per prevenire irritazione non debbano essere considerati meno vincolanti di quelli raccomandati per evitare l'insorgenza di un danno per la salute. Sono sempre più frequenti le constatazioni che l'azione irritativa può avviare, facilitare o accelerare un danno per la salute attraverso l'interazione con altri agenti chimici o biologici o attraverso altri meccanismi.

**NOEL** (*No Observable Effect Level*): la più alta dose per cui non si osservano effetti ovvero non ha dato differenza significativa rispetto al controllo;

**NOAEL** (*No Observable Adverse Effect Level*): la più alta dose per cui non si osservano effetti dannosi; dalla NOAEL è ricavabile la dose giornaliera accettabile;

**NOEC** (*No Observed Effect Concentration*); concentrazioni nelle matrici (es. mg/l, etc.);

**PNEC** (*Predicted No Effect Concentration*); concentrazione prevista senza effetto;

**SF o AF** (*Security Factor o Assesment factor*) è il *fattore di sicurezza*: quando non sono disponibili sufficienti studi ed informazioni sull' azione tossica della sostanza in esame sull'uomo, si assume un fattore di sicurezza che varia da 10 a 1000. Il *Fattore di sicurezza* si basa sul presupposto che l' uomo possa essere 10 volte più sensibile della specie animale sulla quale la sostanza è stata sperimentata. Inoltre nell'ambito degli stessi uomini vi possono essere soggetti fino a 10 volte più sensibili di altri. Per queste ragioni spesso l'SF = 100. Vi sono però anche altri fattori da considerare. Nel caso in cui non siano numerose le informazioni sulla tossicologia della sostanza in esame, si assume un ulteriore SF uguale a 100. Se non esistono dati attendibili e assenza di dati sulla tossicità cronica, si assume un SF uguale a 1000. Inoltre l'SF serve anche per calcolare altri fattori In maniera derivata. Es. estrapolazione da esposizione sub-cronica a esposizione cronica, l'extrapolazione della LOAEL dalla NOAEL, etc.

**DNEL** (*Derived No Effect Level*:) livello derivato senza effetto. Si ricava dividendo il valore di NOAEL per SF o AF - L'SF viene calcolato in base a varie considerazioni. La DNEL può essere orale, dermica, oculare e per ognuna di esse acuta o cronica;

**LOEL** il più basso livello di dose (esposizione) in cui si osserva un effetto;

**LOEC** (*Lowest Observable Effective Concentration*); concentrazioni nelle matrici (es. mg/l, etc.);

**DMEL** (*Derived Minimal Effect Level*) livello derivato di effetto minimo. Si ricava matematicamente;

**LOAEL** (*Lowest Observed Effect Level*): il più basso livello di dose (esposizione) in cui si osserva un effetto avverso;

**DGA** (*Acceptable Daily Intake - ADI o TDI*), dose giornaliera accettabile, è un valore utilizzato in tossicologia e rappresenta la quantità tollerabile di una sostanza che un uomo, in base al suo peso, può assumere giornalmente e per tutta la vita senza effetti avversi riconoscibili secondo lo stato attuale delle conoscenze. La DGA è definita secondo la formula:  $DGA \text{ (o ADI o TDI)} = NOAEL / SF$ . Si calcola sulla base della NOAEL più bassa identificata (possibilmente NOAEL cronica) e si applica un fattore SF che varia in dipendenza della gravità degli effetti misurati. La DGA viene espressa in mg/kg di peso corporeo/die Se la NOAEL non è disponibile si può adoperare eccezionalmente la LOAEL con un SF maggiore.

**MATC** (*Maximum Acceptable Toxic Concentration*) massima concentrazione tossica accettabile.

Di tutti gli indici tossicologici la LD<sub>50</sub> ha avuto per il passato grande importanza ed è disponibile per moltissime sostanze. Oggi è un parametro che progressivamente sta andando in disuso per essere sostituito dalla NOAEL, considerato più significativo ma ancora non disponibile per molte sostanze.

#### SUGGERIMENTO

Sarebbe buona norma che il SW del laboratorio avesse in memoria per ogni sostanza almeno i valori di LD<sub>50</sub>, NOAEL, DNEL e DGA per poter immediatamente classificarne la pericolosità e la sua maneggevolezza e il dosaggio massimo pro/dose e pro/die (non sempre presente in FU - tabella n°8). Mediante un semplice foglio di calcolo il SW può, nel caso di forme farmaceutiche monodose (capsule, compresse, bustine, supposte, et.) calcolare l'ATE<sub>mixture</sub> (tossicità acuta stimata della miscela) e quindi calcolare l'indice di tossicità della forma farmaceutica in base alla dose pro/die riferita ai tre pesi corporei standard (10/50/70Kg). Un fattore di sicurezza di almeno 100 (numero di dosi per raggiungere l'ATE<sub>mixture</sub>) ci darebbe una certa tranquillità per la relativa classe di peso corporeo, nella consapevolezza, però, che tale calcolo non può prendere in considerazione eventuali sinergie e incompatibilità fra gli ingredienti che vanno valutate di volta in volta. L'ATE<sub>mixture</sub> è un calcolo previsto dal regolamento CE n°1272/2008 -CLP. Rappresenta i contributi percentuali che ciascuna sostanza da alla miscela in base ad ogni singolo valore di LD<sub>50</sub>. Si calcola con una semplice equazione ed è quell'operazione attraverso la quale il Regolamento stabilisce la LD<sub>50</sub> acuta di una miscela in mg/Kg e i relativi eventuali simboli di tossicità.

Le categorie previste nel CLP sono:

Categoria 1: DL<sub>50</sub>/ATE<sub>mixture</sub> < 5mg/Kg - MOLTO TOSSICO

Categoria 2: DL<sub>50</sub>/ATE<sub>mixture</sub> > 5 - < 50 mg/Kg - TOSSICO

Categoria 3: DL<sub>50</sub>/ATE<sub>mixture</sub> > 50 - < 300 mg/Kg - MODERATAMENTE TOSSICO

Categoria 4: : DL<sub>50</sub>/ATE<sub>mixture</sub> > 300 - < 2.000 mg/Kg - NOCIVO

Altri valori importanti, che il SW dovrebbe associare a ogni sostanza, sono i valori di TLV, ovvero le concentrazioni massime ammesse nell'aria (mg/m<sup>3</sup>) che danno al preparatore indicazioni ben precise su che tipi di protezioni individuali e su che tipo di cappe laminari adoperare durante le produzioni (flussi orizzontali, verticali, verticali a riciclo, etc.).

Se si ha la necessità o la curiosità di approfondire la tossicologia di una materia prima è molto utile consultare le *SCCS Opinions* della Commissione Scientifica Europea (<http://ec.europa.eu>). In tali documenti troveremo altre definizioni tossicologiche standard.

Le più importanti sono:

- Tossicità acuta → endpoint: morte; durata 24 ore: nel campione viene contato il numero di morti e i sopravvissuti rimessi in gabbia e osservati per i 14 giorni successivi;
- Tossicità subacuta e subcronica: durata 21-90 giorni;
- Tossicità cronica: durata 1-2 anni;
- Recovery: osservazione da 1 a 3 mesi dopo la fine del trattamento.

#### 1.4 - PRINCIPALI CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE CHE POSSONO INFLUENZARE LA TOSSICOLOGIA DI UNA SOSTANZA.

##### **Peso Molecolare (p.m.)**

Il peso molecolare di una sostanza costituisce un punto cruciale per quanto riguarda l'assorbimento.

Molecole di piccole dimensioni si assorbono meglio e penetrano più facilmente le membrane cellulari rispetto a molecole di grandi dimensioni. Questa è una regola generale.

Nell'uso topico, però, l'assorbimento avviene fondamentalmente per due vie: per diffusione, attraverso gli spazi intercellulari, e per assorbimento diretto attraverso la via trans-follicolare che, pur variando a secondo dell'area considerata, costituisce in linea di massima un millesimo della superficie della cute. Esempio classico di assorbimento diretto trans-follicolare è quello dei cortisonici e di alcuni ormoni. Comunque una sostanza spiccatamente idrofila ( $\log P_{ow} < -1$ ) e con p.m. > 500 incontra enormi difficoltà nell'assorbimento cutaneo e ancor più se presente allo stato dissociato. Riportiamo in tabella i p.m. di alcuni farmaci molto adoperati in galenica magistrale:

| FARMACO                    | p.m.   | FARMACO                 | p.m.   |
|----------------------------|--------|-------------------------|--------|
| Acido Azelaico             | 188,22 | Idrocortisone Butirrato | 432,55 |
| Acido Deidrocolico         | 402,51 | Idrossizina             | 447,83 |
| Acido gama-amino-butirrico | 103,12 | Litio Carbonato         | 73,89  |
| Acido Lipoico              | 206,32 | Ketoconazolo            | 531,44 |
| Acido Triiodotiroacetico   | 621,92 | Latanoprost             | 432,60 |
| Acido Ursodesossicolico    | 392,58 | Melatonina              | 232,27 |
| Acyclovir                  | 225,21 | Metformina              | 165,63 |
| 17-alfa-Estradiolo         | 272,39 | Metronidazolo           | 171,16 |
| Amfotericina B             | 924,09 | Metronidazolo Benzoato  | 275,26 |
| 4-aminopiridina            | 94,12  | Miconazolo              | 416,12 |
| Atenololo                  | 266,34 | Minoxidil               | 209,25 |
| Betametasona Dipropionato  | 504,60 | Nistatina               | 926,1  |
| Caffeina anidra            | 194,19 | Orlistat                | 495,39 |
| Clobetasol Propionato      | 466,97 | Pantenolo               | 219,24 |
| Ciproterone Acetato        | 416,94 | Pirimetamina            | 248,71 |
| Coenzima Q10               | 863,27 | Prednisone              | 358,44 |
| Deidroepioandrosterone     | 288,41 | Pregnenolone            | 316,47 |
| Desametasona               | 392,45 | Progesterone            | 314,45 |
| Desametasona Acetato       | 434,50 | Prometazina Cloridrato  | 320,88 |
| Desametasona Sodio-Fosfato | 516,41 | Propiltiouracile        | 170,23 |
| Difenciprone               | 206,24 | Retinolo Palmitato      | 524,87 |
| Doxiciclina Cloridrato     | 512,9  | Sodio Deidrocolato      | 424,50 |
| Eritromicina               | 733,94 | Sodio Picolsolfato      | 481,41 |
| Estradiolo Benzoato        | 376,48 | Spirocholattone         | 416,6  |
| Estrone                    | 270,36 | Sulfadiazina            | 250,28 |
| Etinilestradiolo           | 296,39 | Teobromina              | 180,17 |
| Finasteride                | 372,55 | Teofillina anidra       | 180,17 |
| Fluconazolo                | 306,27 | Testosterone Propionato | 344,49 |
| Fluocinolone Acetonide     | 452,50 | Tetraciclina cloridrato | 480,90 |
| Fludrocortisone Acetato    | 380,45 | Tiroxina Sodica anidra  | 798,85 |
| Furosemide                 | 330,77 | Tobramicina Solfato     | 467,54 |
| Glicerolo                  | 92,10  | Tocoferolo              | 430,70 |
| Idebenone                  | 338,44 | Tocoferolo Acetato      | 472,76 |
| Idroclorotiazide           | 297,72 | Tretinoina              | 300,44 |
| Idrocortisone              | 432,55 | Triamcinolone Acetonide | 434,49 |
| Idrocortisone Acetato      | 404,49 | Urea                    | 60,06  |

### $\log P_{o/w}$

una **sostanza lipofila** (o idrofobica o apolare) tende a sciogliersi/ripartirsi in solventi apolari (etere, cloroformio, oli, etc.).

una **sostanza idrofila** (o lipofobica o polare) tende a sciogliersi/ripartirsi in solventi polari, come l'acqua, formando interazioni ione-dipolo, dipolo-dipolo e legami idrogeno.

L'indicazione di lipofilia/idrofilia di una sostanza si misura con il **coefficiente di ripartizione** (detto anche coefficiente di distribuzione o costante di ripartizione o rapporto di distribuzione).

Per convenzione si indica con il termine  $\log P_{o/w}$ .

Viene misurato considerando due liquidi, l'acqua e l'n-ottanolo, uno idrofilo e l'altro lipofilo, e quindi immiscibili fra loro. Si dissolve la sostanza da misurare in volumi uguali di acqua e n-ottanolo procedendo a vigorosa agitazione. Si lascia quindi la miscela a riposo finché le due

fasi non si separano nettamente. Quindi si procede a separazione mediante un imbuto separatore. Si misura la concentrazione della sostanza nella fase lipofila e in quella idrofila mediante spettroscopia ultravioletta/visibile o altra metodica.

$$\log P_{o/w} = \log \frac{[\text{solute}]_{\text{ottanolo}}}{[\text{solute}]_{\text{acqua}}}$$

- **Sostanze lipofile:  $\log P_{o/w} > 0$**   
quanto più alto è tale valore, tanto più facilmente la sostanza passa le membrane cellulari, la barriera ematoencefalica, raggiungendo il SNC, tendendo ad accumularsi nel tessuto adiposo (bioaccumulo). Tali sostanze sono generalmente bene assorbite dopo somministrazione orale e topica.
- **Sostanze di media polarità:  $\log P_{o/w} \sim 0$**   
tali sostanze hanno un comportamento intermedio.
- **Sostanze idrofile:  $\log P_{o/w} < 0$**   
quanto più basso è tale valore, tanto più difficilmente la sostanza passa le membrane cellulari e la barriera ematoencefalica tendendo a distribuirsi nel plasma sanguigno. Tali sostanze sono generalmente meno assorbite dopo somministrazione orale e topica.

Ad esempio, per i farmaci che agiscono nel citoplasma cellulare, il  $\log P_{o/w}$  risulta cruciale per l'attraversamento della membrana cellulare (antibiotici macrolidici, cloramfenicolo, etc.).

In linea di massima possiamo dire che sostanze molto idrofile (con un  $\log P_{o/w}$  basso) non hanno effetto sul SNC e vengono rapidamente eliminate con le urine mentre quelle molto lipofile con un  $\log P_{o/w}$  alto si accumulano in tutti i tessuti, compreso il SNC, e sono eliminate più lentamente prevalentemente con meccanismi di metabolizzazione.

#### APPROFONDIMENTO

Le sostanze che hanno un  $\log P_{o/w}$  sufficientemente alto diffondono con facilità attraverso le membrane cellulari. La **legge di Fick** descrive la diffusione tra due compartimenti separati da una membrana:

$$\text{flusso} = (C_1 - C_2) \times A \times CP/S$$

Dove  $C_1$  e  $C_2$  sono le concentrazioni dei due volumi separati dalla membrana;

A = area attraverso la quale avviene la diffusione;

CP = Coefficiente di permeabilità ed è tipico della sostanza e indica la mobilità della stessa nel mezzo di diffusione;

S = spessore della membrana

Quindi l'entità del flusso è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione, all'area di diffusione ed inversamente proporzionale allo spessore della barriera.

#### pKa

Alcune sostanze sono neutre in quanto non interagiscono con l'acqua e quindi non sono sensibili, per quanto riguarda l'assorbimento, al pH del mezzo nella quale sono sciolte e del sistema (cute, sangue, etc.) nel quale devono agire.

Diversa cosa è per le sostanze che si comportano come acidi o basi.

Il  $pK_a$  corrisponde al valore di pH al quale una sostanza, acida o basica, è presente per il 50% in forma dissociata e per il 50% in forma indissociata.

#### APPROFONDIMENTO

Il grado di ionizzazione di un acido o di una base ad un determinato pH è indicato dal  $pK_a$  che esprime il logaritmo negativo della costante di dissociazione.

Più è basso il  $pK_a$  più forte è l'acido; più è alto il  $pK_a$  più forte è la base.

Per un acido debole abbiamo:  $pK_a = pH + \log [AH]/[A^-]$

Per una base debole abbiamo:  $pK_a = pH + \log [BH^+]/[B]$

In linea di massima, una sostanza è più assorbibile in forma indissociata che in forma dissociata, e quindi in una formulazione il  $pK_a$  della sostanza, a confronto con il pH della soluzione, ci dirà in che frazione verrà assorbita.

Ad esempio, per alcuni anestetici locali abbiamo:

| FARMACO     | $pK_a$ | % non ionizzata a pH=7,4 |
|-------------|--------|--------------------------|
| Bupivacaina | 8,1    | 17%                      |
| Ropivacaina | 8,0    | 17%                      |
| Lidocaina   | 7,9    | 24%                      |
| Mepivacaina | 7,7    | 39%                      |

Poiché l'anestetico per svolgere la sua azione deve essere in forma indissociata, il pH del mezzo nel quale deve agire è molto importante.

Si può migliorare l'attività dell'anestetico locale riscaldando la soluzione (e quindi modificando il  $pK_a$ ) oppure alcalinizzando il pH del sistema. Nell'alcalinizzazione bisogna però considerare che, aumentando la percentuale indissociata della sostanza, diminuisce la sua solubilità e quindi, in alcuni casi, si può avere precipitazione.

Nei tessuti infiammati si ha una fisiologica diminuzione del pH e per questo, in tali condizioni, gli anestetici locali risultano meno efficaci.

Riepilogando possiamo dire che sia per le basi che per gli acidi, quando il  $pH = pK_a$ , abbiamo un'alta frazione di farmaco indissociato (50%) e quindi un buon assorbimento.

Per le basi: se innalziamo il pH diminuiamo la solubilità della sostanza ma aumentiamo la forma indissociata e quindi l'assorbimento.

Per gli acidi: se abbassiamo il pH diminuiamo la solubilità della sostanza ma aumentiamo la forma indissociata e quindi l'assorbimento.

In tal modo attraverso la regolazione del pH, se la forma farmaceutica ce lo permette, possiamo modulare l'assorbimento di un sostanza.

Poiché siamo in scala logaritmica, con buona approssimazione possiamo dire che per un acido-debole, quando il pH è < di 2 unità rispetto al  $pK_a$ , il farmaco sarà praticamente tutto in forma indissociata (più attivo e meno solubile) e viceversa, quando il pH è > di 2 unità rispetto al  $pK_a$ , il farmaco sarà praticamente tutto in forma dissociata (meno attivo e più solubile).

Per una base-debole avviene il contrario: quando il pH è > 2 unità rispetto al  $pK_a$  il farmaco sarà praticamente tutto in forma indissociata (più attivo e meno solubile) e viceversa, quando il pH è < di 2 unità rispetto al  $pK_a$ , il farmaco sarà praticamente tutto in forma dissociata (meno attivo e più solubile).

Un classico esempio è costituito da 2 conservanti molto adoperati: l'Acido Sorbico ( $pK_a$  4,76) e l'Acido Benzoico ( $pK_a=4,2$ ). A pH 4,5 sono entrambi in forma indissociata (forma attiva) per

circa il 50% del loro dosaggio ma a pH 6,5 sono praticamente completamente in forma dissociata e quindi inattivi. E' questa la ragione per cui si adoperano solo in formulazioni che prevedono un pH <= a 5,0.

### Importanza del pH della fase acquosa:

il valore di  $\log P_{o/w}$  è anche predittivo per la solubilità di una sostanza.

Però, se la sostanza è un acido debole o una base debole, il  $\log P_{o/w}$  dipenderà anche dal pH della fase acquosa e dal pKa della sostanza stessa.

In tal caso per il coefficiente di distribuzione si parla di logD laddove il  $\log P_{o/w}$  dipende dalla sola natura della sostanza, il logD, invece, anche dal pH della fase acquosa.

Semplificando, con buona approssimazione, si può dire che:

- Per gli acidi deboli il  $\log D \sim \log P$  se il pH è < di almeno 2 unità rispetto al pKa.  
Es. se un acido debole ha un  $\log P=3$  e un  $pK_a=5$ , a  $pH=7$  ha un  $\log D=1$ . Ha invece un  $\log D=3$  a  $pH=3$ .  
Quindi in tal caso la solubilità in acqua diminuisce con l'abbassarsi del pH e aumenta con l'innalzarsi del pH.
- Per le basi deboli il  $\log D \sim \log P_{o/w}$  se il pH è > di almeno 2 unità rispetto al pKa.

Quindi in tal caso la solubilità in acqua aumenta con l'abbassarsi del pH e diminuisce con l'innalzarsi del pH.

Questa considerazione giustifica in alcuni casi, per gli acidi e le basi deboli, comportamenti alla solubilità a prima vista inspiegabili prendendo in considerazione solo il loro  $\log P_{o/w}$ .

#### APPROFONDIMENTO

L'equazione di **Henderson-Hasselbach**: mette in relazione fra loro il rapporto delle concentrazioni dissociate e indissociate (o viceversa) con il pH e il pKa.

$$\text{per gli acidi deboli: } pK_a - pH = \log [HA]/[A^-]$$

$$\text{per le basi deboli: } pK_a - pH = \log [BH^+]/[B]$$

Sostanza basica: Stomaco (pH acido) -> alta dissociazione -> scarso assorbimento -> alti tassi ematici -> Rene -> scarso riassorbimento -> buona eliminazione

Sostanza acida: Stomaco (pH acido) -> bassa dissociazione -> alto assorbimento -> bassi tassi ematici -> Rene -> alto riassorbimento -> scarsa eliminazione

Appare chiaro che modificando il pH possiamo influenzare l'assorbimento e l'eliminazione di una sostanza. Queste modifiche possono riguardare un'azione in vivo ma sono importanti anche nella formulazione di un farmaco (es. regolazione del pH in un farmaco per uso topico)

In vivo si sfrutta l'alcalinizzazione o l'acidificazione delle urine quando si vuole allontanare una sostanza tossica dall'organismo.

Infatti acidificando le urine (es. con ac. Ascorbico) aumentiamo la dissociazione delle sostanze basiche e quindi inibendone il riassorbimento tubulare renale ne promuoviamo l'eliminazione.

Al contrario alcalinizzando le urine aumentando la dissociazione delle sostanze acide ne promuoviamo l'eliminazione.

La % di ionizzazione di una sostanza è :

$$\text{per gli acidi} = \frac{\text{antilog}(pK_a - pH) * 100}{\text{antilog}(pK_a - pH) + 1}$$

$$\text{per le basi} = \frac{\text{antilog}(pH - pK_a) * 100}{\text{antilog}(pH - pK_a) + 1}$$

### Importanza del logD nell'attraversamento delle membrane cellulari da parte di basi e acidi deboli:

Una sostanza con  $\log P_{o/w}$  alto, p.m. basso e non ionizzata diffonderà molto facilmente nelle membrane cellulari.

Una sostanza con logP basso, alto peso molecolare e ionizzata non sarà assorbita dalle membrane cellulari.

Fra questi due estremi vi sono tutte le posizioni intermedie.

Es. una sostanza di natura acida con alto  $\log P_{o/w}$  e  $pK_a < 6,0/5,0$  avrà nel sangue (a  $pH=7,4$ ) un alto legame siero-proteico con una conseguente lenta escrezione renale.

Per quanto riguarda l'assunzione orale, gli acidi e le basi deboli modificano il loro grado di dissociazione lungo il tratto gastro-intestinale. Nello stomaco ( $pH=1 / 3$ ) gli acidi deboli sono assorbiti meglio delle basi deboli e nell'intestino ( $pH=5 / 7$ ) le basi deboli sono assorbite meglio degli acidi deboli.

Riportiamo in tabella i  $pK_a$  di alcuni farmaci molto adoperati in galenica magistrale per formulazioni ad uso topico:

|                        |       |                         |       |
|------------------------|-------|-------------------------|-------|
| 5-Fluorouracile        | 8,02  | Pirimetamina            | 7,34  |
| Acido Glicolico        | 3,83  | Acido Sorbico           | 4,76  |
| Acetone                | 20    | Prilocaina HCl          | 7,8   |
| Acido Acetico          | 4,76  | Teofillina              | 9,0   |
| Acido Acetilsalicilico | 3,49  | Tetraciclina HCl        | 3,30  |
| Acido Azelaico         | 4,55  | Riboflavina             | 10,2  |
| Acido Benzoico         | 4,20  | Acido Ascorbico         | 4,1   |
| Acido Borico           | 9,2   | Biotina                 | 2,38  |
| Acido Canforico        | 4,72  | Nicotinammide           | 3,35  |
| Acido cis-Retinoico    | 4,79  | Tetracaina HCl          | 8,6   |
| Acido Citrico          | 2,79  | Orlistat                | 12,74 |
| Acido Fitico           | 9,0   | Acido Benzoico          | 4,2   |
| GABA                   | -3,17 | Dapsone                 | 2,41  |
| Acido Glicirretico     | 6,9   | Acido Ferulico          | 9,0   |
| Acido L-Aspartico      | 2,01  | Fluconazolo             | 1,76  |
| Acido L-Glutammico     | -3-69 | Ammoniaca               | 9,26  |
| Acido Lattico          | 3,86  | Atropina Solfato        | 9,7   |
| Acido Mandelico        | 3,41  | Caffeina                | 8,5   |
| Acido Piruvico         | 2,45  | EDTA Bisodico           | 0,26  |
| Acido Salicilico       | 3,0   | Fenolo                  | 9,99  |
| Acido Trans-Retinoico  | 4,79  | Idrochinone             | 10,85 |
| Acido Tricloroacetico  | 0,64  | Idrocortisone Butirrato | 3,18  |
| Allantoina             | 8,96  | L-5-drossitriptofano    | 2,15  |
| L-Triptofano           | 7,38  | L-Carnitina             | 3,8   |
| Lidocaina HCl          | 7,9   | L-Fenilalanina          | 1,25  |
| Metile Nicotinato      | 3,13  | L-Leucina               | 2,35  |
| Miconazolo             | 6,65  | Minoxidil               | 4,61  |

## 1-6 Altri fattori da prendere in considerazione

Nei preparati in capsule la scelta degli eccipienti, la loro grammatura e l'uniformità di peso delle forme farmaceutiche sono fattori molto importanti per la buona riuscita del farmaco anche da un punto di vista tossicologico.

Le miscele degli eccipienti vanno preparate in maniera tale che la polvere finale abbia il giusto grado di omogeneità e scorrevolezza tale da rendere possibile un precisa uniformità di dosaggio e un facile ed uniforme riempimento degli opercoli. In caso di principi attivi

igroscopici è buona norma aggiungere in piccola percentuale sostanze che possano trattenere l'umidità (es. Silice micronizzata). Ricordare sempre che è importante procedere alle operazioni di incapsulamento immediatamente dopo la miscelazione in quanto, specialmente quando i principi attivi hanno una notevole differenza di densità rispetto alla miscela di eccipienti, lo stazionamento della polvere produce la caduta verso il basso per gravità delle sostanze più pesanti. I fornitori rendono disponibili miscele di eccipienti ottimizzate per vari usi. Il loro impiego risulta molto comodo anche se sulla loro liceità d'uso (si tratta di semilavorati il cui uso sarebbe teoricamente proibito in galenica) alcuni hanno delle perplessità. Comunque un ottimo parametro per valutare la giusta scelta degli eccipienti è il saggio di uniformità di massa da effettuare obbligatoriamente a fine preparazione. Una miscela giustamente omogenea e ben calibrata nel volume darà inevitabilmente un basso errore percentuale sul peso delle singole capsule.

Per le compresse la scelta dei giusti eccipienti è un fattore ancora più cruciale. E' richiesta infatti non solo l'uniformità di contenuto e di peso di ogni singola unità ma anche un'ottimale disgregazione e durezza. Anche per le compresse i fornitori rendono disponibili miscele di vario tipo adatte un po' per tutti i bisogni (farmaci di sintesi, estratti vegetali, compresse sublinguali, etc.). Anche nel caso delle compresse il saggio di uniformità di massa risulta importante nel definire la qualità (anche tossicologica) del preparato.

Infine, sia per le capsule che per le compresse, quando ci si trova in formulazione principi attivi la cui grammatura risulti inferiore ai 2 mg e comunque al 2% del peso totale della forma farmaceutica, la fattibilità della preparazione va attentamente valutata in base alle capacità tecniche del laboratorio (attrezzature in grado di produrre granulometrie sufficientemente basse e efficienti apparecchi di miscelazione) di poter ottenere un'uniformità di contenuto accettabile.

Nelle preparazioni in capsule e compresse vi sono alcuni eccipienti gelificanti che possono ritardare l'assorbimento di alcuni farmaci come i derivati semisintetici della cellulosa (Carbossimetilcellulosa, Idrossietilcellulosa, Idrossipropilmetilcellulosa, etc.) i cui gradi di polimerizzazione sono solitamente espressi da numeri. Adoperati in piccole percentuali come disgreganti nelle miscele di eccipienti non interferiscono sensibilmente sull'assorbimento ma in alta percentuale, gelificando contatto con i liquidi del tubo digerente, possono produrre un vero e proprio effetto retard sul rilascio dei principi attivi.

Nelle preparazioni liquide e semisolide per uso topico, vi sono altri importanti fattori che possono essere cruciali nel condizionare l'assorbimento di sostanze:

1. SOLVENTI: Glicole Propilenico, Alcool Etilico, e Alcoli a basso peso molecolare ( Alcool Isopropilico, etc.), Transcutol® (Etilen diglicole etere), DMS- Dimetilsulfossido; sono tutti solventi che, in maniera diversa, amplificano, l'assorbimento di molte sostanze;
2. SISTEMI PLO A RILASCIO: si tratta Polossameri, di eccipienti innovativi, particolarmente adatti per le labbra, il canale uditivo e le mucose in generale. Hanno proprietà cosolventi, e filmanti oltre ad essere dei gelificanti temoreversibili. Generalmente hanno un buon profilo tossicologico e vengono adoperati anche in colliri e forme farmaceutiche iniettabili;
3. CHERATOLITICI: Acido Lattico, Acido Glicolico, Piruvico, Mandelico e altri alfa-Idrossiacidi, Urea, Acido Salicilico, Acido Trans-Retinoico, Benzile e Metile Nicotinato, Estratti di Capsico e revulsivi in generale, etc. in alto dosaggio possono aumentare, anche in maniera drastica, l'assorbimento delle sostanze;

4. UNGUENTI IDROFOBI: inibendo la perspiratio insensibilis aumentano sensibilmente l'assorbimento;
5. BENDAGGI OCCLUSIVI E VERNICI: l'assorbimento aumenta drasticamente per la stessa ragione di cui sopra.

Un assorbimento del farmaco nel derma significa anche un assorbimento sistemico. Quindi, nel valutare la tossicità di un farmaco nell'uso topico, è molto importante capire che quantità dello stesso può arrivare al derma. Lo stesso farmaco alla stessa dose può avere assorbimenti completamente diversi (anche esponenzialmente diversi) se sottoposto, ad esempio, a bendaggio occlusivo o se nella formula sono presenti sostanze che ne promuovono dell'assorbimento.

Considerazioni a parte meritano le preparazioni sterili la cui conformità può essere validata o da saggi specifici a fine preparazione (controlli a valle) o da sistemi convalidati periodicamente (controlli a monte).

Un monitoraggio sulla contaminazione aeroportata, mediante misuratori di contaparticelle e di velocità dei flussi laminari, è sempre auspicabile quando si lavora in sterilità ma diviene fondamentale quando le produzioni in sterilità vengono allestite senza controllo finale di sterilità, ovvero mediante sistemi convalidati. Solo così ci si mette al riparo da improvvisi cedimenti dei filtri sterilizzanti e quindi dalla contaminazione particellare e/o microbica dei farmaci. Se si decide di seguire un sistema convalidato è importante che le operazioni di sterilizzazione mediante microfiltrazione vadano eseguite con istruzioni operative validate nelle modalità (pressione esercitata sui filtri, etc.) e nella tipologia dei filtri stessi, scegliendo accuratamente il materiale filtrante in base alla natura chimica della soluzione da filtrare. Lo stesso vale per le operazioni di sterilizzazione mediante calore (stufe a secco e autoclavi) che vanno validate nelle durate, nelle temperature e, nel caso delle autoclavi, nelle pressioni.

### **1-7 Valutazione nell'insieme della formulazione: Risoluzione Europea CM/ResAP (2011)1, Position Paper SIFAP.**

La Risoluzione Europea CM/ResAP (2011) riporta i criteri di massima ai quali si deve attenere un laboratorio di farmacia per poter accettare la produzione di specifiche prescrizioni.

In base a tale Risoluzione la Società Italiana Farmacisti Preparatori (SIFAP) ha elaborato un Position Paper che prevede procedure generiche da attuare al recepimento di una prescrizione medica:

- Un albero decisionale che in base ad una serie di valutazioni valida la necessità del ricorso alla preparazione magistrale e la sua congruità normativa;
- Valutazione del rischio: si prendono in considerazione i rischi farmacologici, i rischi tecnologici e i rischi in funzione del numero di preparazioni annue che effettua il laboratorio. In base all'applicazione di una formula matematica si arriva a classificare il rischio con un indice che può essere basso, medio-basso, medio-alto o alto. A secondo dell'indice si individua il sistema di qualità che deve avere implementato il laboratorio per essere considerato idoneo alla preparazione. Si vengono così ad avere 4 differenti tipologie di laboratori:
  - a. laboratorio con area di lavoro non separata o non separabile da altro locale (o NBP semplificate) al quale possono essere associate solo preparazioni a rischio basso;
  - b. laboratorio separato o separabile (o NBP semplificate) al quale possono essere associate solo preparazioni a rischio basso e medio-basso;
  - c. laboratorio separato o separabile con procedure integrali (NBP - Farmacopea) e con controlli periodici sul metodo;

- d. laboratorio separato o separabile con procedure integrali (NBP – Farmacopea) e con controlli di qualità programmati con frequenza predefinita sul metodo e sul preparato.

Il Position Paper raccoglie l'esigenza europea di definire in qualche modo una certa qualità, anche se in maniera molto generalizzata, dei laboratori di farmacia. Si inizia a delineare il principio che non tutti i laboratori di farmacia territoriale e ospedaliera possano preparare tutto ma che, in qualche misura, debbano validarsi agli scopi prefissati in base alla struttura, all'organizzazione interna e ai controlli interni / esterni ai quali decidono di sottoporsi periodicamente. La Normativa Europea al momento non è stata ancora recepita nel nostro Paese ed è molto probabile che quando lo sarà anche l'applicazione del Position Paper, in questa sua forma o in forma leggermente variata, diverrà obbligatoria.

Riepilogando:

Il farmacista, dopo aver approvato la prescrizione medica nell'aspetto normativo e tossicologico e dopo aver valutato idonea la potenzialità tecnica del suo laboratorio nel produrre il farmaco in maniera sufficientemente precisa e sicura, procede alla preparazione.

Nella valutazione tossicologica si terranno in considerazione questi semplici principi:

**Condizione di massimo assorbimento:** basso peso molecolare +  $\text{LogP}_{o/w}$  alto

**Condizione di minimo assorbimento:** alto peso molecolare +  $\text{LogP}_{o/w}$  basso

In base a ciò, nelle preparazione non anidre e nell'ambito dei range consentiti dalla specifica forma farmaceutica (che diventano discreti nei colliri e nelle preparazioni iniettabili), il preparatore decide a che pH stabilizzare la formula in considerazione che

**variando il pH una sostanza può essere resa più o meno assorbibile (o attiva).**

Solitamente per un principio attivo si cerca sempre il massimo di assorbibilità. A volte però può essere vantaggioso anche il contrario come nel caso dei preservanti, dei filtri solari e in genere delle sostanze che devono svolgere solo un'azione topica superficiale.

Le variazioni di pH vanno effettuate sempre con cautela per evitare precipitazioni in quanto una sostanza acida o basica diventa meno solubile quando la si porta a percentuali più indissociate.

Una volta che si prende dimestichezza con questi facili meccanismi diventa immediata una prima valutazione tossicologica e di efficacia della formulazione e l'eventuale scelta del pH ottimale al quale stabilizzare la formula.

#### SUGGERIMENTO

Per una veloce valutazione della tossicologia e dell'efficacia di una formula liquida o semisolida (eccetto gli unguenti), sarebbe comodo che il SW, all'atto dell'immissione dei dati, rendesse disponibili i valori di p.m.,  $\text{logP}_{o/w}$ ,  $\text{pK}_a$  di tutte le materie prime, possibilmente in una semplice tabella di calcolo che al variare del pH della soluzione calcoli anche la frazione percentuale indissociata delle varie sostanze se di natura acida / basica.

Anche le incompatibilità chimico-fisiche e farmacologiche possono produrre effetti tossicologici ma purtroppo per tale aspetto non si possono redigere regole generali.

Ci si deve basare di volta in volta sui dati che si possono reperire nelle schede di sicurezza alla sezione 10 (stabilità e reattività) e in letteratura.