

LA GALENICA CONTINUA ONLINE

CONTROLLO QUALITA' dei PRODOTTI TOPICI

Dr. MAURO CASTIGLIONI

(Farmacista Territoriale)



**SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI**



BISOGNA PARTIRE BENE !!!

Le Norme di Buona Preparazione sono le linee guida tecniche da rispettare al fine di poter ottenere un medicinale di qualità richiesta :

Supporto imprescindibile all'Efficacia e alla Sicurezza.



Punti essenziali delle NBP

- Personale
- Laboratorio e attrezzature
- Documentazione in farmacia
- Materie prime
- Operazioni di preparazione
- Controllo di Qualità del preparato
- Confezionamento ed etichettatura
- Stabilità del preparato (data limite di utilizzazione)
- Aspetti microbiologici dei preparati



NBP FU XII ed.: Controlli Sulle Materie Prime

- Qualità: Titolo
- Impurezze presenti
- Tossicità delle impurezze non note
- Carica microbica

Sempre più importante è il ruolo della verifica delle proprietà fisiche e tecnologiche che possono influenzare la biodisponibilità (granulometria, forme polimorfe, scorrevolezza...)



La Garanzia di Qualità Microbiologica dipende:

- Materie prime utilizzate
- Materiale di confezionamento primario
- Processo di preparazione
- Attrezzature
- Superfici (Controllo microbiologico) !!!!!
- Ambienti di preparazione e conservazione

Per la preparazioni a maggior rischio (uso topico) occorre valutare la possibilità di utilizzare filtri HEPA
(es. flussi laminari)



Confezionamento

Il contenitore primario deve essere scelto tra quelli previsti dalla FU, certificato dal fabbricante e idoneo alle caratteristiche della

preparazione.

Deve garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità.

Deve essere pulito prima dell'impiego secondo un programma che preveda, se richiesto, la disinfezione.

Deve consentire un agevole prelievo del medicinale.

Può essere sigillato qualora esigenze tecniche lo rendano consigliabile.



Packaging

Scegliere idonei contenitori in relazione a quello che prepari
(es crema idrochinone)

- Airless
- Tubi



CONTROLLI sul PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite.
- Controllo dell'aspetto
- Controllo del confezionamento e della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta , incluse, le modalità di conservazione e di vendita.



CONTROLLI

- Si adottano opportune misure atte ad assicurare che siano soddisfatte le proprietà reologiche (Consistenza, Viscosità)
- Se contiene uno o più p.a. si controlla una appropriata omogeneità della preparazione stessa
- Se la preparazione contiene particelle disperse vengono prese misure atte ad assicurare una idonea e controllata dimensione in relazione all'uso
- Se introduco un antimicrobico devo dimostrare in modo esauriente la necessità e l'efficacia del conservante scelto

.



QUALI CONTROLLI FARE

- FISICI
- TECNOLOGICI
- CHIMICI
- MICROBIOLOGICI
- FILLING
- CONFEZIONAMENTO

.



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI



CONTROLLI

FISICI/TECNOLOGICI	FORMULAZIONE E SVILUPPO/ STABILITA'	PRODUZIONE INDUSTRIALE
Caratteristiche organolettiche	X	X
Analisi microscopica	X	X
Viscosità/reologia	X	X
Consistenza/spalmabilità	X	X
Conducibilità	X	
Tendenza alla sineresi	X	
Analisi termica	X	
Potere occlusivo	X	
Permeabilità cutanea/accumulo	X	
Cessione del p.a.	X	

CONTROLLI

CHIMICI / MICROBIOLOGICI/ DI CONFEZIONAMENTO	FORMULAZIONE E SVILUPPO/ STABILITA'	PRODUZIONE INDUSTRIALE
pH	X	X
Contenuto p.a.	X	X
Conservanti antimicrobici	X	X
Conservanti antiossidanti	X	X
Prodotti di degradazione	X	
Carica batterica	X	X
Test di efficacia antimicobica	X	
Vuoti d'aria nei tubi		X
Tenuta delle saldature dei tubi		X
Peso medio		X

PREPARAZIONI SEMISOLIDE AD USO CUTANEO

Saggi

“Critical Quality Attributes”

- Caratteristiche reologiche (consistenza, spalmabilità)
- Dimensione delle particelle disperse (liquide e solide)
- Contenuto e omogeneità di distribuzione del principio attivo
- Rilascio del principio attivo
- Purezza microbiologica



A – **Saggi chimici**

B – **Saggi fisici**

C – **Saggi microbiologici**

Saggi fisici – CENTRIFUGAZIONE

Si sottopone il prodotto a cicli di centrifugazione per verificare:

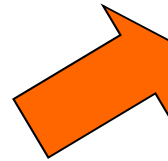
- a. La stabilità del sistema disperso**
- b. La tendenza al fenomeno della sineresi**



Saggi fisici – identificazione fase continua

Colorazione

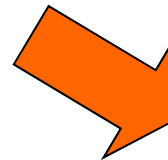
Eritrosina sodica



Crema A/O



Crema O/A



Rosso Sudan (per fase lipofila)
Eritrosina sodica, Blu di metilene (per fase
idrofila)

Saggi fisici – identificazione fase continua

Conducibilità *Ph. Eur.* <2.2.38> *Conductivity*

Scopo

a. Tipologia del sistema

b. Per creme O/A e gel idrofili:

grado di strutturazione del sistema

[conducibilità è inversamente proporzionale al
grado di strutturazione: ↑strutturazione
↓mobilità ioni]



Alcuni valori sperimentali esemplificativi:

Crema idrofoba: $\sim 0 \mu\text{S}/\text{cm}$

Crema idrofila: $50 - 800 \mu\text{S}/\text{cm}$

Gel idrofilo: $2400 \mu\text{S}/\text{cm}$

Acqua depurata: $4.3 \mu\text{S}/\text{cm}$

Acqua potabile: $> 600 \mu\text{S}/\text{cm}$

CONSISTENZA/SPALMABILITA'

Metodi più utilizzati:

- PENETROMETRIA
- ESTENSIOMETRIA



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI



CONSISTENZA/SPALMABILITA'

PENETROMETRIA

Si misura il grado di penetrazione lineare di una punta o di un cono metallico di peso definito in un campione di prodotto in un tempo determinato.

Tanto maggiore è la penetrazione lineare, tanto minore è la consistenza del prodotto.



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI



CONSISTENZA/SPALMABILITA'

ESTENSIOMETRIA

Si misura l'area di un campione di prodotto sottoposto ad una pressione meccanica definita per un certo tempo.

Un cilindretto di campione di volume prefissato viene posto tra un piano e un disco di vetro sul quale si posiziona un peso per un tempo prefissato. Dopo aver rimosso il peso si misura l'area occupata dal prodotto

Tanto maggiore è l'area, tanto minore è la consistenza del prodotto



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

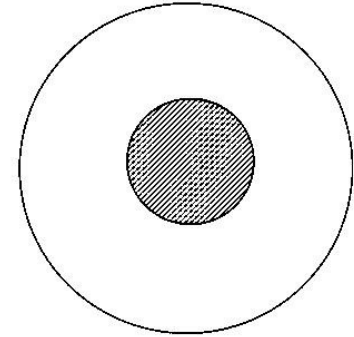


ESTENSIOMETRIA

1)



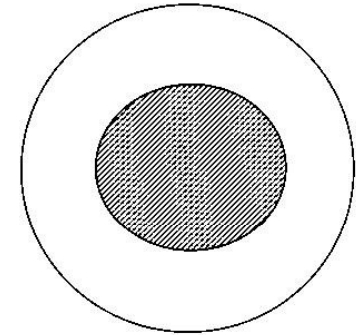
1)



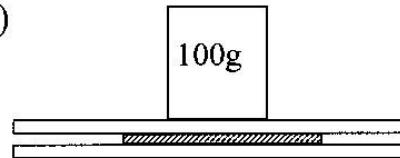
2)



2)

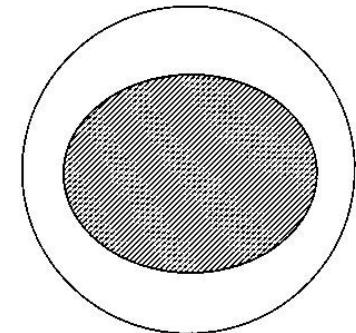


3)



4)

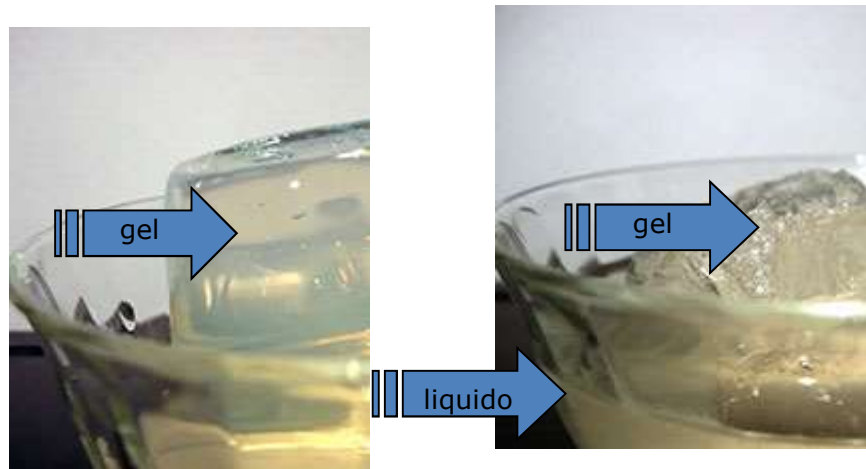
4)



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI



TENDENZA ALLA SINERESI



TIPICO DEI LIPOGEL !!!

La tendenza alla liberazione di una fase liquida può essere valutata mediante:

- **Centrifugazione:** si determina la quantità di fase liquida che si separa dalla matrice semisolidi quando è sottoposta per un certo tempo ad una determinata forza centrifuga
- **Numero d'olio** (solo per sistemi idrofobi): si misura l'area dell'aloe di liquido che si ottiene mantenendo a contatto per un certo tempo un campione di prodotto con un foglio di carta da filtro con caratteristiche definite.

CONTROLLI MICROBIOLOGICI

Operando sotto cappa a flusso laminare si scioglie 1g di campione in una soluzione di terreno di pre-arricchimento BUFFERED PEPTONE WATER, dopodiché con una pipetta sterile si semina 1ml di tale soluzione sia su una piastra Petrifilm per il conteggio di microrganismi aerobi sia su una piastra per lieviti e muffe. Le piastre si conservano in un incubatore a 30°C, 3 giorni per i microrganismi aerobi e 5 giorni per lieviti e muffe, trascorsi i quali si contano le colonie eventualmente formatisi (1 colonia corrisponde a 10 UFC/g).



Controllo microbiologico: saggi di conta microbica e saggi per microrganismi specifici

Metodo: EP ed 9.8 2019 par 2.6.12 MOD + EP ed 9.8 2019 par 2.6.13 MOD

Strumento: Normale attrezzatura di laboratorio

Risultati

Identificazione Parti
Sostanze determinate
Flora mesofila aerobia

- TAMC **Lieviti/Muffe –**
- TYMC
- **Staphylococcus aureus**
- **Pseudomonas aeruginosa**
- **Escherichia coli**



< 10 UFC/g Assente/g Assente/g Assente/g

Legenda: N/a = non applicabile N/p= not performed

N:eto

Il simbolo < seguito da un numero, indica che la contaminazione del campione è inferiore al limite di rilevabilità del metodo espresso da tale numero

UFC: Unità Formanti Colonia

Le prove microbiologiche sono eseguite in singolo in accordo alla norma UNI EN ISO 7218_2013

Si fa presente che il terreno di coltura adoperato come diluente e terreno di arricchimento è stato modificato da Tryptic Soy Broth (TSB) a Lethen broth (terreno di coltura specifico per il settore cosmetico ed indicato nel metodo CTFA Microbiology Guidelines M1:2007)

Requisiti: In accordo a EP 5.1.4 sono fissati i seguenti limiti:

TAMC: 100 UFC/ ml - TYMC: 10 UFC/ ml - Microrganismi : Assenti in 1g o 1 ml

Riferimenti: EP ed 9.8 2019 par 2.6.12 MOD + EP ed 9.8 2019 par 2.6.13 MOD Controllo microbiologico dei prodotti non sterili: saggi di conta microbica e saggi per microrganismi specifici

Conclusione: //.

VISCOSITA'

Si determina con viscosimetro rotazionale montando il rotore opportuno (da R3 a R7) a seconda del tipo di campione. Per campioni più fluidi si utilizza un rotore più grande (R3), mentre per campioni più densi uno più piccolo (R7). Dopo la scelta del rotore si seleziona la sua velocità di rotazione (rpm) in modo da ottenere un valore di viscosità con una percentuale di fondo scala il più prossima al 50%, per una lettura più accurata.



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI



CENTRIFUGA

Si pesano circa 4g di campione e si mettono in centrifuga a 3600 rpm per 10 minuti, trascorsi i quali si verifica se il campione si sia mantenuto stabile oppure se si sia separato in fasi diverse.



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

