



# ***“LA SIFO IN PIEMONTE: IL FARMACISTA NELL’OSPEDALE E NEL DISTRETTO SANITARIO: INNOVAZIONE, RESPONSABILITÀ E SOSTENIBILITÀ ”***

Torino, 7 maggio 2015

**Presentazione primi risultati del Progetto**

**Federica Leone,  
Farmacista <sup>1</sup>**

**Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università Di Torino**

**<sup>1</sup>Dottoranda in Scienza e Tecnologia dei Materiali, Politecnico di Torino**

# Introduzione

## Il progetto in breve



1<sup>a</sup> fase



2<sup>a</sup> fase

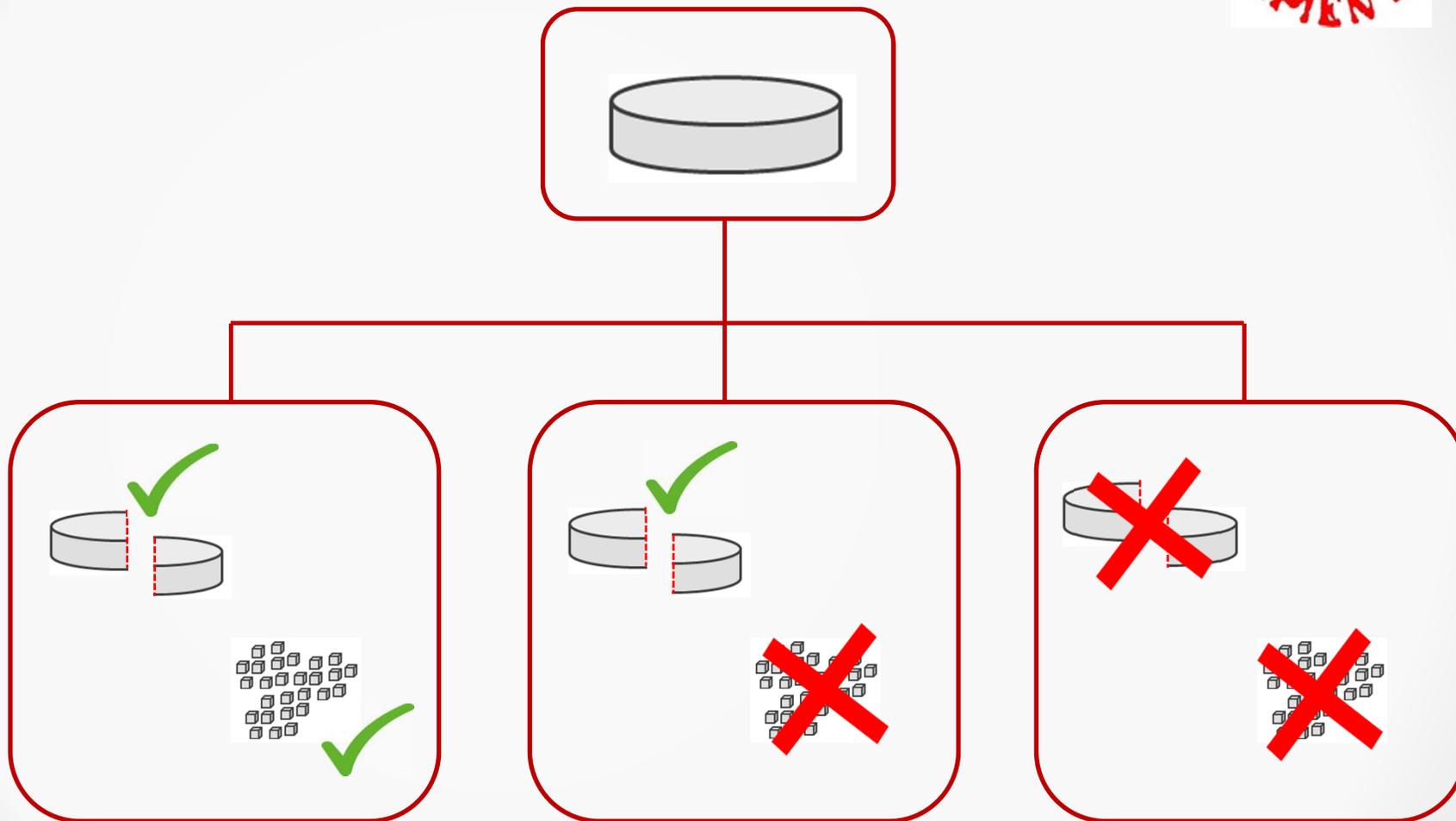


# Introduzione

Prima fase del progetto  
Realizzazione del database

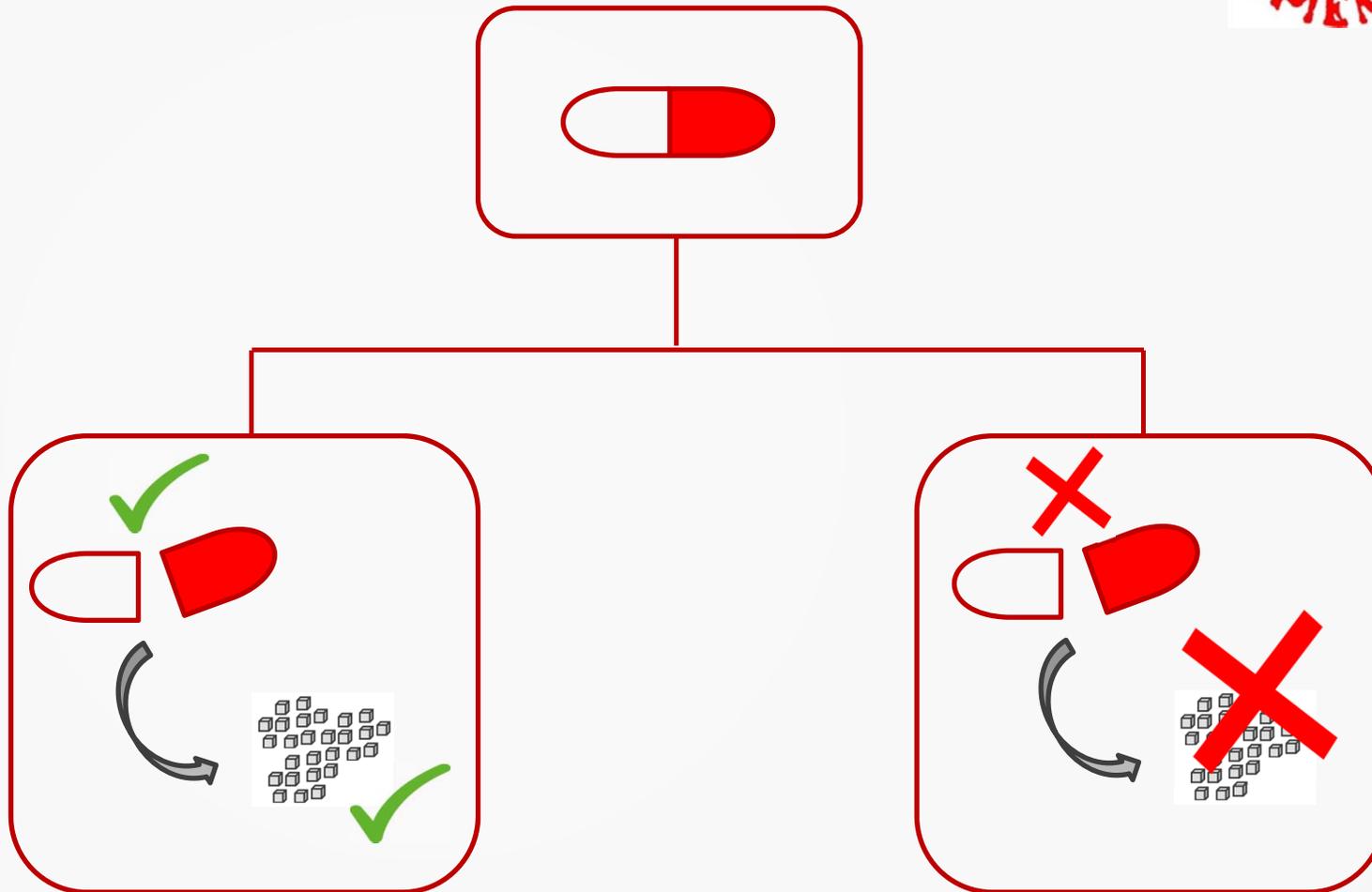


# Scopo del database





# Scopo del database



# Fase 1: metodi

## Ricerca Bibliografica



Selezione di 327 forme farmaceutiche solide orali (esclusive in Gara SCR Regione Piemonte)

- Valutazione schede RCP (elenco eccipienti, modo di somministrazione)
  - ↳ Banca Dati Farmaci dell'AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>)
- Valutazione chimico-tecnologica degli eccipienti
  - ↳ Handbook of Pharmaceutical Excipients By Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Cook, Walter G; Fenton, Marian E. - Seventh edition
  - ↳ Ph.Eur
- Richiesta informazioni aggiuntive alle Aziende Farmaceutiche/letteratura

# Fase 1: metodi

Analisi sperimentali in vitro



Medicinali selezionati per gli studi sperimentali

	Medicinale	Principio attivo
1		Biperidene cloridrato
2		Propranololo
3		Amiloride + idroclorotiazide
4		Acetazolamide
5		Acido acetilsalicilico
6		Carbamazepina
7		Quetiapina
8		Warfarin
9		Prednisone
10		Omeoprazolo

Criteri della selezione:

- ❖ Eccipienti con attività dubbia
- ❖ Medicinali selezionati tra quelli più utilizzati nella pratica clinica

# Fase 1: metodi

## Analisi sperimentali in vitro



### *Test di dissoluzione: metodi e apparecchiature secondo Farmacopea*

#### 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 5.0

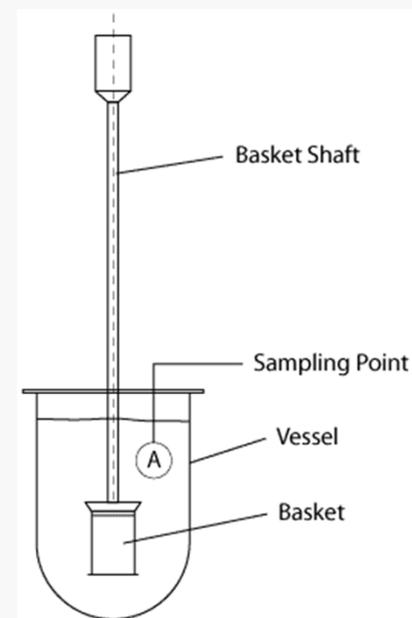
#### Dissolution test for solid dosage forms

- Apparatus 1 (Basket apparatus) (Apparecchio a cestello)
- Apparatus 2 (Paddle apparatus) (Apparecchio a paletta)
- Apparatus 3 (Reciprocating cylinder) (Apparecchio a pistone)
- Apparatus 4 (Flow-through cell) (Apparecchio a flusso continuo)

- bagno maria o altro sistema di riscaldamento ( $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ )
- recipiente in materiale inerte e trasparente
- motore
- un elemento agitatore

#### *Contenuti generali della monografia*

- descrizione degli strumenti (dimensioni, materiali, .....
- descrizione del metodo per ciascun apparecchio (come operare, mezzo di dissoluzione, tempi di campionamento, tipi di
- procedimento (per forme solide convenzionali, a rilascio ritardato)
- come interpretare i risultati



Rappresentazione schematica di un dissolutore a cestello

# Fase 1: metodi

## Analisi sperimentali in vitro

Linee guida dalla Farmacopea



EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

5.17.1. Recommendations on dissolution testing

### EXPERIMENTAL TESTING CONDITIONS

The use of the basket and the paddle apparatus and the reciprocating cylinder apparatus is generally based on the principle of operating under sink conditions, i.e. in such a manner that the material already in solution does not exert a significant modifying effect on the rate of dissolution of the remainder. Sink conditions normally occur in a volume of dissolution medium that is at least 3-10 times the saturation volume.

In general, an aqueous medium is used. The composition of the medium is chosen on the basis of the physico-chemical characteristics of the active substance(s) and excipient(s) within the range of conditions to which the dosage form is likely to be exposed after its administration. This applies in particular to the pH and the ionic strength of the dissolution medium.

The pH of the dissolution medium is usually set between pH 1 and pH 8. In justified cases, a higher pH may be needed. For the lower pH values in the acidic range, 0.1 M hydrochloric acid is normally used. Recommended dissolution media are described hereafter.

Water is recommended as a dissolution medium only when it is proven that the pH variations do not have an influence on the dissolution characteristics.

### RECOMMENDED DISSOLUTION MEDIA

The following dissolution media may be used.

Table 5.17.1.-1. - Examples of dissolution media

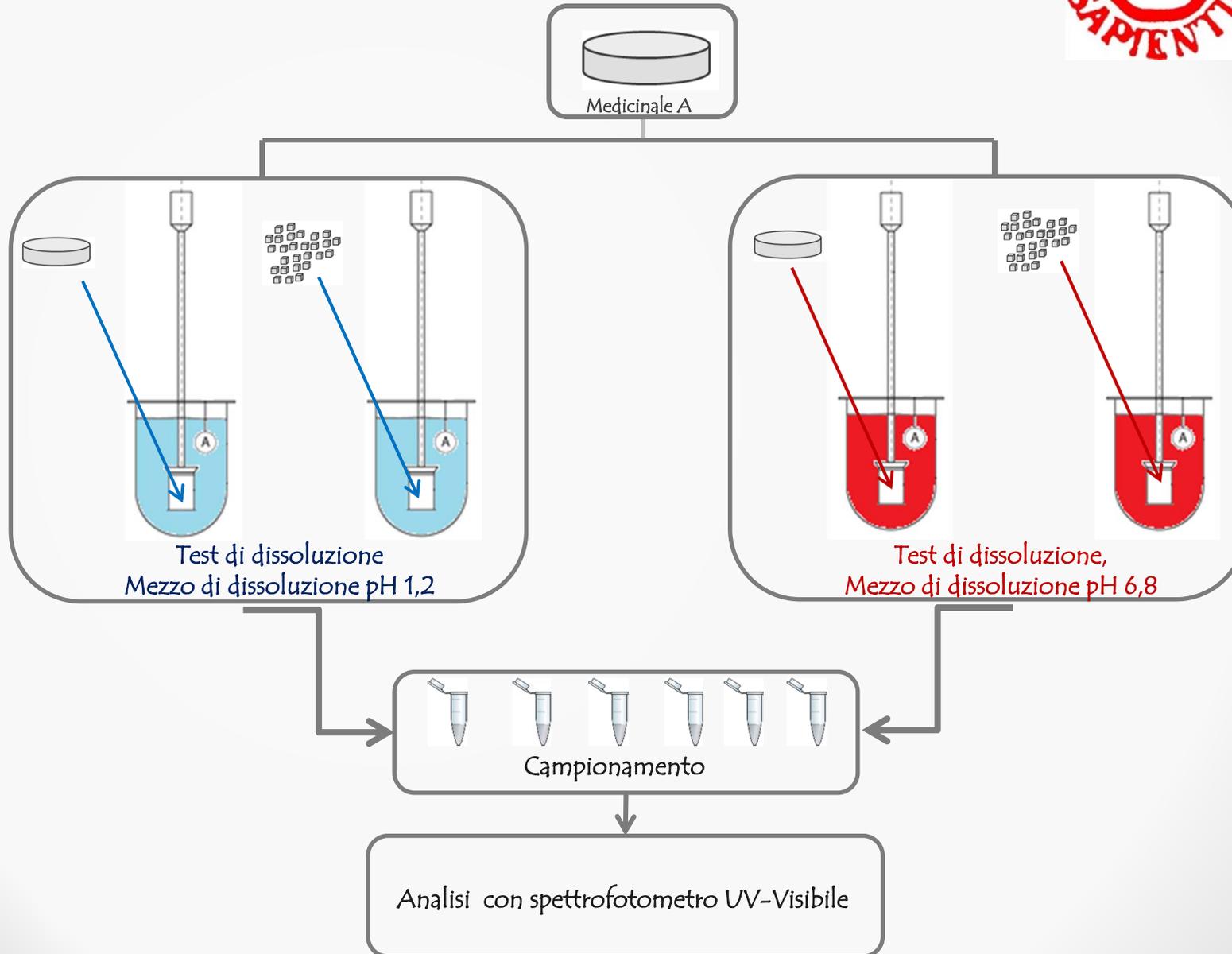
pH	Dissolution media
pH 1.0	HCl
pH 1.2	NaCl, HCl
pH 1.5	NaCl, HCl
pH 4.5	Phosphate or acetate buffer
pH 5.5 and pH 5.8	Phosphate or acetate buffer
pH 6.8	Phosphate buffer
pH 7.2 and pH 7.5	Phosphate buffer

Using the paddle or basket apparatus, the volume of dissolution medium is normally 500-1000 mL. A stirring speed of between 50 r/min and 100 r/min is normally chosen; it must not exceed 150 r/min.

For the flow-through apparatus, the liquid flow rate is normally set between 4 mL/min and 50 mL/min.

# Metodi

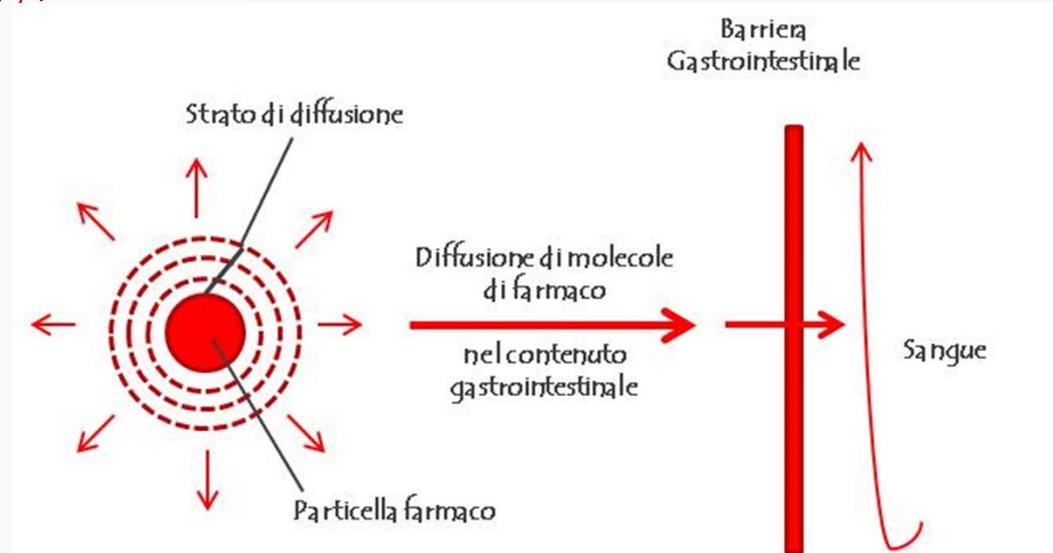
## Il protocollo sperimentale



# Basi teoriche



Nel caso dei farmaci convenzionali la dissoluzione del farmaco è favorita dal processo di disgregazione che trasforma la compressa in aggregati e quindi particelle



Rappresentazione schematica della dissoluzione di una particella di farmaco nei fluidi gastrointestinali

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA}{h} \cdot (C_s - C)$$

Equazione Noyes-Whitney

- $Dm/dt$  = velocità di dissoluzione
- $D$  = coefficiente di dissoluzione del farmaco
- $A$  = area superficiale
- $H$  = spessore dello strato di diffusione intorno a ciascuna particella di farmaco
- $C_s$  = solubilità del farmaco
- $C$  = concentrazione del farmaco nel bulk della concentrazione

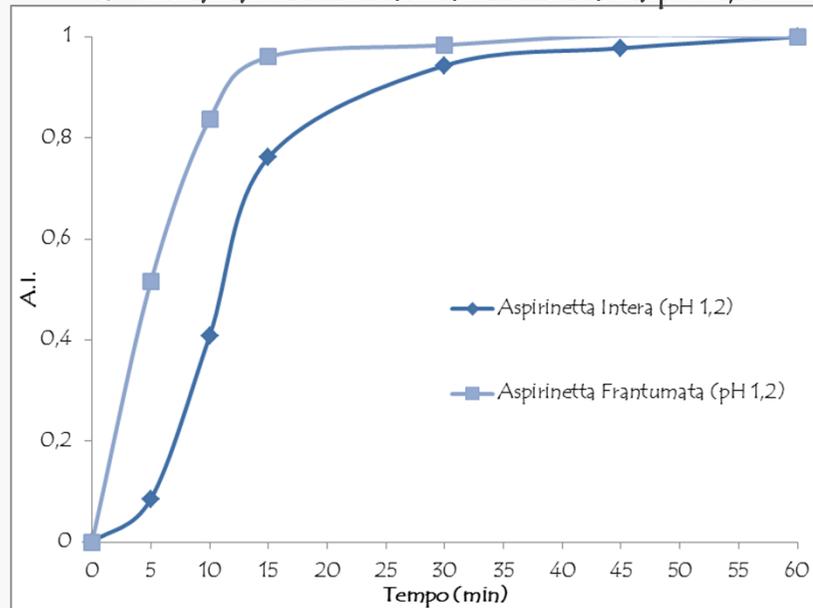
# Risultati Preliminari

Test in vitro sperimentali

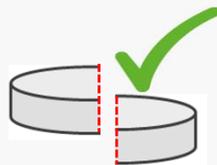
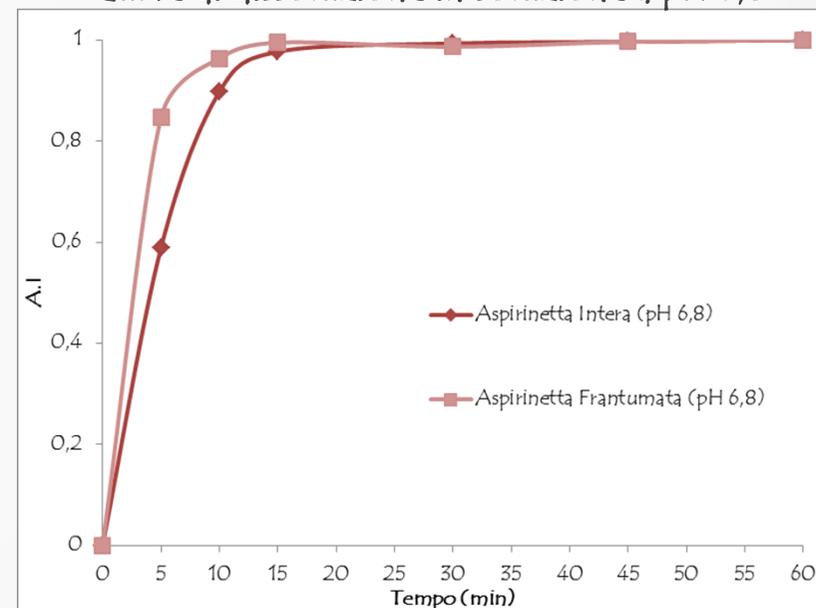


Aspirinetta® 30 cpr 100 mg  
*Acido acetilsalicilico*

Curve di dissoluzione in soluzione a pH 1,2



Curve di dissoluzione in soluzione a pH 6,8



# Risultati Preliminari

## Test in vitro sperimentali

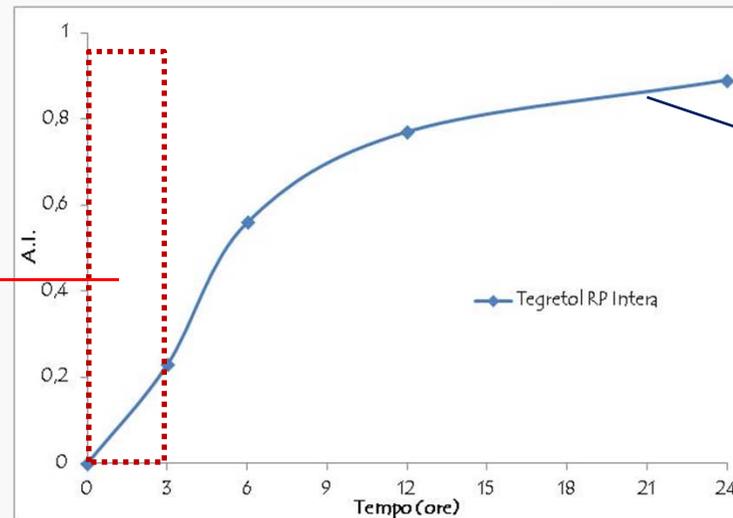
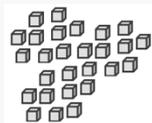


Tegretol® RP 200 mg  
*Carbamazepina*

Dalla monografia USP Carbamazepine Extended-Release Tablets

### Dissolution Test

- Medium: water; 900 mL, 1800 mL for 400-mg Tablets.
- Apparatus 1: 100 rpm.
- Times: 3, 6, 12, and 24 hours.
- Procedure— Determine the amount of  $C_{15}H_{12}N_2O$  dissolved by employing UV absorption at the wavelength of maximum absorbance at about 284 nm on filtered portions of the solution under test, suitably diluted with Medium, if necessary...



Time (hours)	Amount dissolved
3	between 10% and 35%
6	between 35% and 65%
12	between 65% and 90%
24	not less than 75%

# Risultati Preliminari

## Il Database



Tabella tratta dal database condiviso dal gruppo di lavoro (in aggiornamento)

Principio attivo	ATC	MinSan	Medicinale	Ditta	Div	Riferimento D	Frant	Riferimento F	Alternative
ABACAVIR	J05AF08	3449901		Viiv Healthcare Srl	SI	RCP (la compressa può essere divisa in due metà uguali)	SI	RCP (per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse, queste possono essere frantumate e aggiunte ad una piccola quantità di cibo semi-solido o liquido, il tutto deve essere assunto immediatamente)	Ziagen OS fl 240 ml 20 mg/ml
ABACAVIR+LAMIVUDINA	J05AR02	3664401		Viiv Healthcare Srl	NO	RCP (Kivexa è una compressa a dose fissa e non deve essere prescritta ai pazienti che richiedono modifiche della dose)	NO	Valutazione ecipienti in RCP	Sono disponibili preparazioni separate di aciclovir o lamivudina nei casi in cui sia richiesta la sospensione o la modifica del dosaggio di uno dei due principi attivi
ACARBOSE	A10BF01			Bayer spa	SI	Le compresse hanno la linea di incisione ai due lati; nella posologia viene riportata la possibilità di assumere 1/2 cp da 100 mg	SI	Le compresse di Glucobay vanno assunte intere assieme ad una piccola quantità di liquido oppure masticate e ingerite con i primi bocconi di cibo (RCP). La possibilità di masticare la compressa fa presupporre la possibilità di frantumarla	Glucobay 40 cp 50 mg Acarbose M cp 50 mg
ACENOCUMAROLO	B01AA07	1178201		Novartis Fama spa	SI	Le compresse hanno una incisione a croce. Per i dosaggi minori è comunque raccomandato il dosaggio da 1 mg per una maggiore precisione del dosaggio (RCP)	SI	Valutazione ecipienti in RCP	Sintrom 1 mg 20 cp
ACETAZOLAMIDE	S01EC01	927701		Teofarma srl	SI	Nella posologia viene riportata la possibilità di assumere 1/2 compressa da 250 mg per poter adattare il dosaggio al peso corporeo del paziente (RCP)	SI	Analisi degli ecipienti in RCP	NO
ACIDO ACETILSALICILICO	B01AC06	2484001		Bayer spa	NO	Comprese gastroresistenti	NO	Comprese gastroresistenti	NO
ACIDO ACETILSALICILICO	N02BA01	2672110		Bayer spa	SI	Non sono previste riduzioni di dosaggio, le compresse sono comunque tecnicamente divisibili	SI	RCP (le compresse di ASPIRINETTA vanno di preferenza disgregate direttamente in acqua, oppure masticate e quindi deglutite con abbondante liquido. Per le dimensioni ridotte e il gradevole sapore di frutta le compresse di ASPIRINETTA da 0,1 g si possono fa	NO
ACIDO ETACRINICO	C03CC01	2103301		Bioindustria L.l.m.	NO	RCP (dose iniziale consigliata: 1 opr da 50mg da somministrarsi al mattino a stomaco pieno. La dose giornaliera efficace è di norma compresa tra 50 e 150mg di acido etacrinico. Non sono previsti casi in cui sia necessario un aggiustamento del	SI	Valutazione ecipienti in RCP	NO

# Conclusioni e Prospettive future

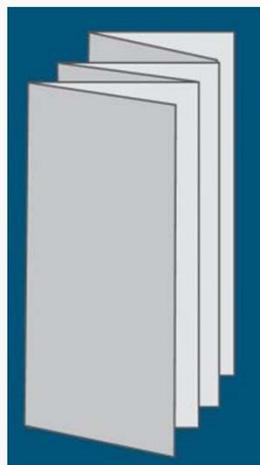


## WORK IN PROGRESS

2<sup>a</sup> fase



...alcune idee



# Conclusioni e Prospettive future



<http://www.fda.gov>

3/6/2014

Ensuring Safe Use of Medicine > Best Practices for Tablet Splitting

U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting *Your* Health

## Best Practices for Tablet Splitting

- ...do not split the entire supply of tablets at one time and then store them for later use
- ...a tablet splitter may be appropriate
- ...Most sustained, controlled, or timed release medications are not meant for splitting

**REMEMBER:** Tablet splitting should be done *only* under the supervision of a healthcare professional.

## Ringraziamenti



*Dr. Francesco Cattel – Segretario Regionale SIFO Piemonte e Val d'Aosta  
Farmacista Dirigente, Area Farmacia Clinica S.C. Farmacia  
Città della Salute e della Scienza PO Città della Salute Torino*

**Dr. ABRATE, Paolo**  
Farmacista Dirigente  
S.C. Farmacia Ospedaliera Ivrea, ASL TO4

**Dr.ssa Castellino Loredana**  
Farmacista  
Coordinatrice area scientifica gestione del rischio clinico regione Piemonte/Valle d'Aosta

**Prof.ssa Roberta Cavalli**  
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco di Torino

### MEMBRI DEL GRUPPO DI LAVORO SIFO Piemonte

- ◊ Dr.ssa Castellino Loredana (coordinatrice del gruppo)
- ◊ Dr.ssa Brunitto Guendalina
- ◊ Dr.ssa Dutto Patrizia
- ◊ Dr.ssa Francisco Chiara
- ◊ Dr. Giudici Daniele
- ◊ Dr.ssa Mutton Giovannina
- ◊ Dr.ssa Pagliano Marina

