

Corso di Analisi Chimico Farmaceutica e Tossicologica I (M-Z)

*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Facoltà di Farmacia e Medicina
Anno Accademico 2022/2023*

Prof. Giuseppe LA REGINA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Parte Sesta

Farmacopee Ufficiali e Medicamenta

*“Tu, disperato pilota, frangi ora fra gli scogli la mia
barca già stanca e squassata per tante tempeste!
A te accanto, mio amore! Oh schietto farmacista!
Efficace è la tua droga. Con questo bacio io muoio.”
W. Shakespeare. Giulietta e Romeo, Atto 5, Scena 3.*

Farmacopea Ufficiale

Definizione

- La 'Farmacopea Ufficiale' (FU) è il testo normativo che descrive i requisiti di qualità delle sostanze ad uso farmaceutico, le caratteristiche che i medicinali preparati debbono avere ed elenca la composizione qualitativa ed, a volte, quantitativa, nonché, in qualche caso, il metodo di preparazione di ogni farmaco galenico che le farmacie del paese sono autorizzate a preparare.

Farmacopea Ufficiale Italiana

XII Edizione

- In Italia, la farmacopea ufficiale è stata istituita dal testo unitario delle leggi sanitarie nel 1934 e viene redatta da una apposita commissione di esperti nominata dal ministero della sanità.
- La Farmacopea Ufficiale Italiana è giunta alla sua XII Edizione (FU Ed. XII) ed è stata pubblicata dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato nel 2008.
- La sua entrata in vigore risale al 31.03.2009.
- Successivamente, è stato rilasciato un aggiornamento riportante alcune correzioni.

Farmacopea Ufficiale Italiana

XII Edizione

- Il suo contenuto è articolato in 3 sezioni principali:
 - a) capitoli generali;
 - b) monografie;
 - c) tabelle.



Farmacopea Ufficiale Italiana

XII Edizione

- La sezione ‘Capitoli Generali’ è articolata in:
 - prescrizioni generali della Farmacopea Europea e prescrizioni generali della Farmacopea Ufficiale;
 - metodi di analisi: apparecchiature, metodi generali fisici e fisico-chimici, identificazione, saggi limite, saggi, saggi biologici, dosaggi biologici, metodi generali di farmacognosia, saggi e procedimenti tecnologici;
 - materiali usati nella fabbricazione di contenitori e contenitori;

Farmacopea Ufficiale Italiana

XII Edizione

- reattivi;
- argomenti generali.

Farmacopea Ufficiale Italiana

XII Edizione

- La sezione 'Monografie' è articolata in:
 - monografie;
 - forme farmaceutiche;
 - materie prime;
 - preparazioni farmaceutiche specifiche;
 - preparazioni omeopatiche.

Farmacopea Ufficiale Italiana

XII Edizione

- La sezione 'Tabelle' è articolata in:
 - Tabella 1: masse atomiche relative;
 - Tabella 2: sostanze medicinali di cui le farmacie debbono essere provviste obbligatoriamente;
 - Tabella 3: sostanze, le cui monografie sono presenti nella FU, da tenere in armadio chiuso a chiave;
 - Tabella 4: elenco dei prodotti che il farmacista non può vendere se non in seguito a presentazione di ricetta medica;

Farmacopea Ufficiale Italiana

XII Edizione

- Tabella 5: elenco dei prodotti la cui vendita è subordinata a presentazione di ricetta medica da rinnovare volta per volta e da ritirare dal farmacista;
- Tabella 6: apparecchi ed utensili obbligatori in farmacia;
- Tabella 7: elenco delle sostanze, loro sali e preparazioni ad azione stupefacente o psicotropa;
- Tabella 8: dosi dei medicinali per l'adulto, oltre le quali il farmacista non può fare la spedizione, salvo caso di dichiarazione speciale del medico.

Farmacopea Europea

Definizione

- Al fine di facilitare la libera circolazione dei prodotti medicinali in Europa ed assicurare la qualità di quelli importati, la Farmacopea Europea (PhEur) è una farmacopea che a livello europeo ha lo scopo di:
 - armonizzare i testi delle principali farmacopee ufficiali degli stati europei;
 - individuare norme comuni riconosciute sulla qualità dei medicinali.

Farmacopea Europea

Definizione

- Gli stati europei si sono impegnati ad adottare una farmacopea comune accanto alla propria farmacopea ufficiale nazionale.
- Ogni nazione può scegliere se riportare o meno, nella propria farmacopea, le monografie della farmacopea europea in modo integrale.
- Alcuni paesi dell'Unione Europea, e tra questi l'Italia, utilizzano accanto alla propria farmacopea, la Farmacopea Europea, come farmacopea nazionale.

Farmacopea Europea

Definizione

- Nelle etichette dei farmaci la sigla PE accanto al nome delle sostanze indica che la sostanza utilizzata risponde a tutte le specifiche di qualità richieste dalla farmacopea europea.
- La redazione della Farmacopea Europea è affidata alla "Commissione della Farmacopea Europea", che si occupa di elaborare i testi, di approvarli e di pubblicarli e revisionarli, mentre il "Comitato di Salute Pubblica" esercita attività di controllo.

Farmacopea Europea

Edizione 10

- La Farmacopea Europea viene pubblicata ogni 3 anni, con supplementi ogni 4 mesi, ed esiste in francese e in inglese.
- L'edizione in vigore dal 1 gennaio 2020 è la decima.



Farmacopea Europea

Edizione 10

- La Farmacopea europea è articolata in 2 volumi.
- Il primo volume riporta una parte generale, che comprende una prefazione, un'introduzione, l'elenco dei membri della commissione e i capitoli generali, e le monografie generali.
- Il secondo volume riporta le monografie specifiche delle sostanze: prodotti chimici, organici, di sintesi o estrattivi, inorganici, vegetali, biotecnologici.

Farmacopea Europea

Edizione 10

- Per ciascun prodotto vengono descritti i caratteri chimico-fisici, le reazioni di identificazione, i saggi cui ciascun prodotto deve rispondere, il metodo di determinazione quantitativa e in qualche caso anche le modalità di conservazione.
- Oltre ai principi attivi, in questa parte sono riportati anche i composti utilizzati come eccipienti o anche i prodotti utilizzati come materie prime per i contenitori o prodotti che comunque entrano a far parte di un medicamento.

Farmacopea Europea

Edizione 10

- Non è prevista alcuna indicazione relativamente all'attività terapeutica o alla tossicità, o ancora al dosaggio, in quanto la farmacopea corrisponde ad un codice di qualità.

Farmacopea Italiana ed Europea

Aggiornamenti

- L'elenco aggiornato dei testi in vigore è tenuto dall'Istituto Superiore di Sanità ed è consultabile al link: <https://www.iss.it/>.

Monografia

Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione

ARGENTO NITRATO Argenti nitras	0009 DETERMINAZIONE QUANTITATIVA
AgNO_3 M_r 169,9	Disciogliere 0,300 g in 50 ml di <i>acqua R</i> ed aggiungere 2 ml di <i>acido nitrico diluito R</i> e 2 ml di <i>ferro(-ico) ammonico solfato soluzione R2</i> . Titolare con <i>ammonio tiocianato 0,1 M</i> fino a che il colore vira al giallo-rossastro.
DEFINIZIONE	CONSERVAZIONE
L'argento nitrato contiene non meno del 99,0 per cento e non più dell'equivalente del 100,5 per cento di AgNO_3 .	Conservare in un recipiente ben chiuso, non metallico, protetto dalla luce.
CARATTERI	E. U.
Polvere cristallina bianca o cristalli trasparenti, incolori, solubilissimi in acqua, solubili in alcool.	
IDENTIFICAZIONE	ARGENTO PROTEINATO Argentum proteicum
A. 10 mg danno la reazione caratteristica dei nitrati (2.3.1).	DEFINIZIONE
B. 10 mg danno la reazione caratteristica dell'argento (2.3.1).	L'argento proteinato è una preparazione argento-proteica che contiene non meno del 7,5 per cento e non più dell'8,5 per cento di argento (Ag ; A , 107,86).
SAGGI	CARATTERI
Soluzione S. Disciogliere 2,0 g in <i>acqua R</i> e diluire a 50 ml con lo stesso solvente.	Polvere di colore marrone, leggermente igroscopica, sensibile alla luce, con acqua forma una dispersione colloidale dando una colorazione marrone cupo, poco solubile in alcool, praticamente insolubile in cloroformio e in etere.
Aspetto della soluzione. La soluzione S è limpida (2.2.1) ed incolore (Metodo II, 2.2.2).	IDENTIFICAZIONE
Acidità o alcalinità. Aggiungere 0,1 ml di <i>verde bromocresolo soluzione R</i> a 2 ml di soluzione S. La soluzione è blu. Aggiungere 0,1 ml di <i>rosso fenolo soluzione R</i> a 2 ml di soluzione S. La soluzione è gialla.	A. Calcinare cautamente 1 g della sostanza in esame. Disciogliere il residuo ottenuto in una miscela di 1 ml di <i>acido nitrico R</i> e 10 ml di <i>acqua R</i> . Filtrare ed aggiungere al filtrato 5 ml di <i>acido cloridrico diluito R</i> . Si ottiene un precipitato bianco caseoso solubile in <i>ammoniaca R</i> .
Sali estranei. Aggiungere 7,5 ml di <i>acido cloridrico diluito R</i> a 30 ml di soluzione S, agitare energicamente, scaldare a b.m per 5 min e filtrare. Evaporare a secco a b.m. 20 ml del filtrato ed essiccare a 100-105 °C. Il residuo pesa non più di 2 mg (0,3 per cento).	
Alluminio, piombo, rame e bismuto. Disciogliere 1,0 g in una miscela di 4 ml di <i>ammoniaca concentrata R</i> e 6 ml di <i>acqua R</i> . La soluzione è limpida (2.2.1) ed incolore (Metodo II, 2.2.2).	

594

ARGENTO NITRATO

Argenti nitras

AgNO_3

M_r 169,9

DEFINIZIONE

L'argento nitrato contiene non meno del 99,0 per cento e non più dell'equivalente del 100,5 per cento di AgNO_3 .

CARATTERI

Polvere cristallina bianca o cristalli trasparenti, incolori, solubilissimi in acqua, solubili in alcool.

IDENTIFICAZIONE

- A. 10 mg danno la reazione caratteristica dei nitrati (2.3.1).
- B. 10 mg danno la reazione caratteristica dell'argento (2.3.1).

Monografia

Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione

Reazioni di identificazione degli ioni e dei gruppi funzionali

FOSFATI (ORTOFOSFATI)

- a) Aggiungere 5 ml di *argento nitrato soluzione RI* a 5 ml della soluzione prescritta, neutralizzata se necessario. Si forma un precipitato giallo la cui colorazione non si modifica per ebollizione e che si discioglie per aggiunta di *ammoniaca diluita R*.
- b) Mescolare 2 ml di *molibdovanadico reattivo R* con 1 ml della soluzione prescritta. Si forma una colorazione gialla.

IODURI

- a) Disciogliere una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 4 mg di ione ioduro (I) in 2 ml di *acqua R* o usare 2 ml della soluzione prescritta. Acidificare con *acido nitrico diluito R* e aggiungere 0,4 ml di *argento nitrato soluzione RI*. Agitare e lasciare a riposo. Si forma un precipitato caseoso giallo pallido. Centrifugare e lavare il precipitato con tre porzioni, ciascuna di 1 ml, di *acqua R*. Effettuare questa operazione rapidamente, a riparo dalla luce viva e non considerando il fatto che la soluzione sovranatante possa non diventare perfettamente limpida. Sospendere il precipitato in 2 ml di *acqua R* e aggiungere 1,5 ml di *ammoniaca diluita R*. Il precipitato non si discioglie.
- b) Aggiungere 0,5 ml di *acido solforico diluito R*, 0,1 ml di *potassio dicromato soluzione R*, 2 ml di *acqua R* e 2 ml di *cloroformio R* a 0,2 ml di soluzione della sostanza in esame contenente circa 5 mg di ione ioduro (I) per millilitro o a 0,2 ml della soluzione prescritta. Agitare per qualche secondo e lasciare a riposo. La fase cloroformica si colora in violetto o in rosso-violetto.

LATTATI

Disciogliere in 5 ml di *acqua R* una quantità della sostanza in esame equivalente a circa 5 mg di acido lattico o usare 5 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di *acqua di bromo R* e 0,5 ml di *acido fosforico diluito R*. Scaldare a b.m. fino a scomparsa della colorazione, agitando, di tanto in tanto, con una bacchetta di vetro. Aggiungere 4 g di *ammonio solfato R* e mescolare. Aggiungere goccia a goccia, senza mescolare, 0,2 ml di una soluzione (100 g/l) di *sodio nitroprussiato R* in *acido solforico diluito R* e, sempre senza mescolare, 1 ml di *ammoniaca R*. Lasciare a riposo per 30 min. Alla superficie di separazione dei due liquidi si forma un anello verde scuro.

MAGNESIO

Disciogliere circa 15 mg della sostanza in esame in 2 ml di *acqua R* o usare 2 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di *ammoniaca diluita RI*. Si forma un precipitato bianco che si discioglie per aggiunta di 1 ml di *ammonio cloruro soluzione R*. Aggiungere 1 ml di *sodio fosfato dibasico soluzione R*. Si forma un precipitato bianco cristallino.

MERCURIO

- a) Deporre su una lamina di rame ben tersa circa 0,1 ml di una soluzione della sostanza in esame. Si forma una macchia grigia scura che diventa brillante per sfregamento. Seccare la lamina di rame e riscaldare in una provetta. La macchia scompare.
- b) Aggiungere *sodio idrossido soluzione diluita R* alla soluzione prescritta fino a reazione fortemente alcalina (2.2.4). Si forma un precipitato denso e giallo (sali mercurici).

NITRATI

Aggiungere la sostanza in esame polverizzata, in quantità equivalente a circa 1 mg di nitrato (NO_3) o la quantità di sostanza prescritta, ad una miscela di 0,1 ml di *nitrobenzene R* e 0,2 ml di *acido solforico R*. Lasciare a riposo per 5 min, raffreddare in acqua ghiacciata, e aggiungere lentamente, agitando, 5 ml di *acqua R* e 5 ml di *sodio idrossido soluzione concentrata R*. Aggiungere 5 ml di *acetone R*. Agitare e lasciare a riposo. Lo strato superiore si colora in violetto intenso.

PIOMBO

- a) Disciogliere circa 0,1 g della sostanza in esame in 1 ml di *acido acetico R* o usare 1 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 2 ml di *potassio cromato soluzione R*. Si forma un precipitato giallo, solubile in 2 ml di *sodio idrossido soluzione concentrata R*.
- b) Disciogliere 50 mg della sostanza in esame in 1 ml di *acido acetico R* o usare 1 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 10 ml di *acqua R* e 0,2 ml di *potassio ioduro soluzione R*. Si forma un precipitato giallo. Scaldare all'ebollizione per 1-2 min. Il precipitato si discioglie. Lasciare raffreddare. Il precipitato ricompare sotto forma di lamine gialle brillanti.

NITRATI

Aggiungere la sostanza in esame polverizzata, in quantità equivalente a circa 1 mg di nitrato (NO_3) o la quantità di sostanza prescritta, ad una miscela di 0,1 ml di *nitrobenzene R* e 0,2 ml di *acido solforico R*. Lasciare a riposo per 5 min, raffreddare in acqua ghiacciata, e aggiungere lentamente, agitando, 5 ml di *acqua R* e 5 ml di *sodio idrossido soluzione concentrata R*. Aggiungere 5 ml di *acetone R*. Agitare e lasciare a riposo. Lo strato superiore si colora in violetto intenso.

ARGENTO

Disciogliere circa 10 mg della sostanza in esame in 10 ml di *acqua R* o usare 10 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 0,3 ml di *acido cloridrico RI*. Si forma un precipitato bianco caseoso solubile in 3 ml di *ammoniaca diluita RI*.

Monografia

Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione

Reattivi

4. REATTIVI

4.1. REATTIVI, SOLUZIONI STANDARD, SOLUZIONI TAMPONE

Il nome di una sostanza o di una soluzione seguito dalla lettera R (tutto in corsivo), indica che il reattivo è incluso nella seguente lista. Le specifiche date per i reattivi non garantiscono che la loro qualità sia idonea per l'uso nei farmaci.

Nell'ambito della descrizione di ogni reattivo vi è un codice di riferimento a sette cifre in corsivo (per esempio, 1002501). Questo numero, che rimane invariato per un dato reattivo durante le successive revisioni della lista, è usato per scopi identificativi dal Segretariato, e può tornare utile anche agli utilizzatori della Farmacopea, per esempio nella gestione dei reattivi. La descrizione può anche includere un numero CAS (Chemical Abstract Service Registry Number) riconoscibile dal suo formato tipico, per esempio 9002-93-1.

Alcuni reattivi inclusi nella lista sono tossici e devono essere maneggiati in conformità con le norme di buona pratica di laboratorio.

I reattivi in soluzione acquosa sono preparati utilizzando acqua R. Quando la soluzione di un reattivo è descritta usando un'espressione tipo "acido cloridrico (HCl 10 g/l)", la soluzione è preparata mediante appropriata diluizione con acqua R di una soluzione più concentrata del reattivo specificato in questa sezione. Le soluzioni dei reattivi utilizzate nei saggi limite per il bario, per il calcio e per i solfati sono preparate usando acqua distillata R. Quando non è indicato il nome del solvente si intende una soluzione acquosa.

I reattivi e le soluzioni dei reattivi devono essere conservate in recipienti ben chiusi. Le etichette devono essere conformi alla legislazione nazionale e alle disposizioni internazionali.

4.1.1. REATTIVI

Acetaldeide. C_2H_4O . (M_r 44,1). 1000200. [75-07-0]. Etanale.

Liquido infiammabile, incolore, limpido, miscibile con acqua e con alcool.

d_4^{20} : circa 0,788.

n_D^{20} : circa 1,332.

p.e.: circa 21 °C.

Acetilacetone. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,1). 1000900. [123-54-6]. 2,4-Pentandione.

Liquido incolore o leggermente giallo, facilmente infiammabile, molto solubile in acqua, miscibile con acetone, con alcool, con etere e con acido acetico glaciale.

d_4^{20} : da 1,452 a 1,453.

p.e.: da 138 °C a 140 °C.

Acetilacetone reattivo RL. 1000901.

A 100 ml di ammonio acetato soluzione R aggiungere 0,2 ml di acetilacetone R.

Acetilcolina cloruro. $C_7H_{16}ClNO_2$. (M_r 181,7). 1001000. [60-31-1].

Polvere cristallina, solubilissima in acqua fredda e in alcool, praticamente insolubile in etere; si decompone in acqua calda e in alcali.

Conservare a -20 °C.

Acetile cloruro. C_2H_3ClO . (M_r 78,5). 1000800. [75-36-5].

Liquido infiammabile, incolore, limpido, si decompone a contatto con acqua e con alcool, miscibile con dicloroetano.

d_4^{20} : circa 1,10.

Intervallo di distillazione (2.2.11). Non meno del 95 per cento distilla tra 49 °C e 53 °C.

Acetileugenolo. $C_{12}H_{14}O_2$. (M_r 206,2). 1000700. [93-28-7]. 2-Metossi-4-(2-propenil)fenilacetato.

Liquido oleoso giallo, molto solubile in alcool e in etere, praticamente insolubile in acqua.

n_D^{20} : circa 1,521.

p.e.: da 281 °C a 282 °C.

L'acetileugenolo utilizzato in gas cromatografia soddisfa al seguente saggio aggiuntivo:

Determinazione quantitativa. Esaminare mediante gas cromatografia (2.2.38) come prescritto nella monografia *Garofano essenza* (1091) usando la sostanza in esame come soluzione in esame.

L'area del picco principale non è inferiore al 98,0 per cento dell'area totale dei picchi.

Ammoniaca diluita R1. 1004702.

Contiene non meno di 100 g/l e non più di 104 g/l di NH_3 (M_r 17,03).

Diluire 41 g di *ammoniaca concentrata R* a 100 ml con *acqua R*.

Ammoniaca diluita R2. 1004703.

Contiene non meno di 33 g/l e non più di 35 g/l di NH_3 (M_r 17,03).

Diluire 14 g di *ammoniaca concentrata R* a 100 ml con *acqua R*.

Monografia

Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione

0009	DETERMINAZIONE QUANTITATIVA
ARGENTO NITRATO	
Argenti nitras	
AgNO ₃	M _r 169,9
DEFINIZIONE	
L'argento nitrate contiene non meno del 99,0 per cento e non più dell'equivalente del 100,5 per cento di AgNO ₃ .	
CARATTERI	
Polvere cristallina bianca o cristalli trasparenti, incolori, solubilissimi in acqua, solubili in alcool.	E. U.
IDENTIFICAZIONE	ARGENTO PROTEINATO
A. 10 mg danno la reazione caratteristica dei nitrati (2.3.7).	Argentum proteicum
B. 10 mg danno la reazione caratteristica dell'argento (2.3.7).	DEFINIZIONE
SAGGI	L'argento proteinato è una preparazione argento-proteica che contiene non meno del 7,5 per cento e non più dell'8,5 per cento di argento (Ag; A, 107,86).
Soluzione S. Disciogliere 2,0 g in acqua R e diluire a 50 ml con lo stesso solvente.	CARATTERI
Aspetto della soluzione. La soluzione S è limpida (2.2.1) ed incolore (Metodo II, 2.2.2).	Polvere di colore marrone, leggermente igroscopica, sensibile alla luce, con acqua forma una dispersione colloidale dando una colorazione marrone cupo, poco solubile in alcool, praticamente insolubile in cloroformio e in etere.
Acidità o alcalinità. Aggiungere 0,1 ml di verde bromocresolo soluzione R a 2 ml di soluzione S. La soluzione è blu. Aggiungere 0,1 ml di rosso fenolo soluzione R a 2 ml di soluzione S. La soluzione è gialla.	IDENTIFICAZIONE
Sali estranei. Aggiungere 7,5 ml di acido cloridrico diluito R a 30 ml di soluzione S, agitare energicamente, scaldare a b.m per 5 min e filtrare. Evaporare a secco a b.m. 20 ml del filtrato ed essiccare a 100-105 °C. Il residuo pesa non più di 2 mg (0,3 per cento).	A. Calcinare cautamente 1 g della sostanza in esame. Disciogliere il residuo ottenuto in una miscela di 1 ml di acido nitrico R e 10 ml di acqua R. Filtrare ed aggiungere al filtrato 5 ml di acido cloridrico diluito R. Si ottiene un precipitato bianco caseoso solubile in ammoniacca R.
Alluminio, piombo, rame e bismuto. Disciogliere 1,0 g in una miscela di 4 ml di ammoniacca concentrata R e 6 ml di acqua R. La soluzione è limpida (2.2.1) ed incolore (Metodo II, 2.2.2).	

594

DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

Disciogliere 0,300 g in 50 ml di acqua R ed aggiungere 2 ml di acido nitrico diluito R e 2 ml di ferro(-ico) ammonico solfato soluzione R2. Titolare con ammonio tiocianato 0,1 M fino a che il colore vira al giallo-rossastro.

1 ml di ammonio tiocianato 0,1 M equivale a 16,99 mg di AgNO₃.

CONSERVAZIONE

Conservare in un recipiente ben chiuso, non metallico, protetto dalla luce.

Medicamenta VII Edizione

Opera

- Medicamenta, edita dal 1908 da Società Cooperativa Farmaceutica, è una fonte di informazione esauriente e certificata sul farmaco a supporto dei professionisti della salute.
- La consultazione di Medicamenta consente di ottenere rapidamente tutte le informazioni necessarie su ogni molecola impiegata in terapia.

Medicamenta VII Edizione

Opera

- Le informazioni che si possono trovare in Medicamenta sono: denominazione e sinonimi, caratteristiche chimico-fisiche, saggi di identificazione e purezza, proprietà farmacologiche, tossicità, indicazioni terapeutiche, posologia, effetti collaterali, controindicazioni e precauzioni d'uso, interazioni sovradosaggio.
- Medicamenta è l'unica edizione privata ufficialmente ammessa in esami di pubblico concorso per il conferimento di sedi farmaceutiche.

Medicamenta VII Edizione

Piano generale

- Parte Generale: Volume I e II
- Parte monografica: Volumi III-VII



Medicamenta VII Edizione

Piano generale

- Parte Generale

- Volume I: elementi di farmacologia generale, cenni di farmacologia speciale, microbiologia, immunologia, tecnica farmaceutica.
- Volume II: chimica analitica, alimentazione e dietetica, elementi di metodologia statistica con applicazioni, urgenze in medicina e chirurgia, analisi cliniche, legislazione farmaceutica.

Medicamenta VII Edizione

Piano generale

- Volume III: parte monografica A-C;
- Volume IV: parte monografica D-K;
- Volume V: parte monografica L-Po;
- Volume VI: parte monografica Pr-Z;
- Volume VII: indice generale e analitico.

Medicamenta VII Edizione

Accesso online

- E' possibile la ricerca di:
 - principi attivi;
 - nomi commerciali;
 - categorie terapeutiche;
 - preparazioni;
 - nomi e sinonimi;
 - CAS;
 - ATC.

Medicamenta VII Edizione

Accesso online

28/10/2020

Medicamenta

28/10/2020

Medicamenta

CARBONATO DI LITIO

Li_2CO_3

pm 73,89

CAS 554-13-2

Sinonimi: litio carbonato

Farmacopee: BP, DAB, F.U.I. P.II, EUR., P.II, FR., P.II, GIAPP., USP

Proprietà chimico-fisiche Polvere granulata, di colore bianco, inodore. Poco solubile in acqua, molto poco solubile in alcool, solubile in acidi minerali diluiti con produzione di effervescenza. In una soluzione acquosa satura risulta alcalina al tornasole.

Identificazione 1) Se umettata con acido cloridrico la sostanza impartisce una colorazione rossa alla fiamma ossidante. 2) Si sciolgono 200 mg in 1 ml di acido cloridrico e si evapora a b.m. fino a sechezza. Il residuo è solubile in 3 ml di alcool. 3) Il sale produce effervescenza per aggiunta di un acido; il gas formatosi, fatto gorgogliare in una soluzione standard di calcio idrossido, porta alla formazione di un precipitato bianco.

Saggi di purezza 1) Arsenico: ≤ 2 ppm. 2) Calcio: ≤ 200 ppm. 3) Metalli pesanti: ≤ 20 ppm. 4) Ferro: ≤ 20 ppm. 5) Ferro ed alluminio: si sciolgono 500 mg di sostanza in 10 ml di acqua aggiungendo acido cloridrico goccia a goccia ed agitando. Si fa bollire, poi si lascia raffreddare e a 5 ml della soluzione ottenuta si aggiunge idrossido d'ammonio 6 N fino a reazione alcalina: non si devono osservare né torbidità né alcun precipitato. 6) Magnesio: ≤ 150 ppm. 7) Potassio: ≤ 300 ppm. 8) Sodio: ≤ 300 ppm. 9) Cloruri: ≤ 200 ppm. 10) Solfati: ≤ 200 ppm. 11) Perdita all'essiccamento: $\leq 1\%$. 12) Sostanze insolubili: si trasferiscono 10 g di sostanza in un beaker da 250 ml, si aggiungono 50 ml di acqua e lentamente 50 ml di acido cloridrico 6 N. Si copre con un vetrino d'orologio e si lascia bollire per 1 ora. Si filtra la soluzione e si lava il filtro (costituito da un crogiuolo filtrante tarato) con acqua calda fino a che l'ultima acqua di lavaggio è esente da cloruri (saggio con nitrato d'argento). Si essicca il crogiuolo a 110°C per 1 ora: il peso del residuo non deve essere superiore allo 0,02% del peso del carbonato di litio utilizzato.

Determinazione quantitativa Si sciolgono 500 mg di sostanza in 25 ml di acido cloridrico 1 M e si titola l'eccesso di acido cloridrico con sodio idrossido 1 M in presenza di metilarancio soluzione come indicatore. 1 ml di acido cloridrico 1 M = 36,95 mg di carbonato di litio.

Proprietà farmacologiche I sali di litio (carbonato, citrato, ecc.) vengono impiegati come fonte di ioni litio. Il litio è utilizzato principalmente come agente antimaniacale. Il meccanismo grazie al quale il litio esercita i suoi effetti sui disturbi della sfera affettiva non è noto. Si pensa che il litio possa competere con gli ioni sodio, potassio o con altri cationi a livello di vari siti. Il litio è in grado di attraversare le membrane, utilizzando i canali del sodio, tuttavia esso non può essere adeguatamente utilizzato come substrato nella pompa del sodio al posto di quest'ultimo e quindi non è in grado di mantenere il potenziale di membrana. Studi su animali hanno dimostrato che, per concentrazioni utilizzate nell'uomo a scopo terapeutico, il litio ha una scarsa attività sull'adenil-ciclasa catecolaminosensibile, ma inibisce il rilascio calcio-dipendente di noradrenalina e di dopamina (amine biogene implicate nella patogenesi della mania) dalle terminazioni nervose e sembra incrementare quello della serotonina. Il litio, alle concentrazioni terapeutiche, inibisce anche la idrolisi dell'inositolo-1-fosfato a livello cerebrale e, di conseguenza, può diminuire il contenuto cellulare di fosfatidilinositidi. Queste sostanze agiscono come secondi messaggeri a livello delle cellule cerebrali e la deplezione di esse può comportare una riduzione della sensibilità dei neuroni ai neurotrasmettitori endogeni quali l'acetilcolina e la noradrenalina.

Farmacocinetica Il litio, somministrato per via orale sotto forma di qualsiasi sale, viene rapidamente e completamente assorbito a livello del tratto gastroenterale. L'assorbimento può essere influenzato

servizi.medicamenta.com/index.php?op=scheda&pa&l&sa=2913&codscheda=2959

1/4

servizi.medicamenta.com/index.php?op=scheda&pa&l&sa=2913&codscheda=2959

2/4

dal tipo di formulazione. In seguito alla ingestione di compresse o capsule aventi formulazione convenzionale il picco delle concentrazioni sieriche viene raggiunto in un tempo compreso tra 0,5 e 3 ore mentre, per assunzione di preparazioni a rilascio controllato, il picco compare in un tempo compreso tra le 3 e le 12 ore. Il quadro farmacocinetico del litio è semplice: essendo uno ione metallico non viene catabolizzato né si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di circa 0,8 l/kg. Il litio si distribuisce in tutto l'organismo raggiungendo concentrazioni superiori a quelle plasmatiche nelle ossa, nella tiroide ed in alcune aree cerebrali. Le concentrazioni sieriche declinano secondo un andamento bifasico: alla fase α iniziale di 1 ora circa segue una fase β più lenta che può durare dalle 8 alle 45 ore con una media di 20 ore circa. Nei pazienti anziani e in quelli affetti da insufficienza renale sono stati riportati valori di emivita di 35 e 40-50 ore rispettivamente. Il litio viene escreto principalmente nelle urine; solo una piccola quantità può essere ritrovata nelle feci, nella saliva e nel sudore. Il litio attraversa la placenta e viene escreto nel latte materno.

Tossicità Nell'uomo concentrazioni sieriche superiori a 1,5 mmol/l sono risultate tossiche, mentre concentrazioni ematiche superiori a 5 mmol/l sono risultate letali.

Indicazioni terapeutiche Il litio carbonato e il litio citrato sono indicati nella profilassi e nel trattamento della mania, nella profilassi della depressione maniaca (depressione bipolare), della depressione ricorrente (depressione unipolare) e nel controllo del comportamento aggressivo o automicidante. Altri sali di litio (acetato, gluconato, glutammato, teonato e solfato) sono stati usati come fonte di ioni litio sempre nel trattamento dei disturbi psichiatrici. Il litio idrossido, fortemente alcalino e caustico, di cui la USP riporta una monografia specifica, è utilizzato per la preparazione del litio citrato.

Posologia e vie di somministrazione Nella terapia profilattica la dose usuale di litio carbonato è di 0,4-1,2 g/die (1,1-3,3 g/die di litio citrato) da assumere per via orale in dosi refratte (compresse o capsule a formulazione convenzionale) oppure ripartite in 1-2 somministrazioni (preparazioni a rilascio controllato). La dose iniziale viene aggiustata dopo 2-7 giorni in base ai dati del monitoraggio serico. Durante gli stadi iniziali della terapia le concentrazioni sieriche dello ione devono essere controllate almeno una volta alla settimana per assicurarsi che rimangano entro l'intervallo terapeutico (0,4-1 mmol/l). Esiste infatti una stretta vicinanza tra la concentrazione plasmatica terapeutica e quella tossica. Nel trattamento acuto della mania i dosaggi di litio carbonato richiesti sono superiori a quelli necessari per la terapia profilattica; si somministrano infatti 1,5-2 g/die per 5-7 giorni sempre sotto stretto controllo della litemia. Nel corso del trattamento si possono raggiungere valori di litemia superiori a 1,5 mmol/l, e ci si può aspettare la comparsa di sintomi iniziali di intossicazione. La dose deve essere ridotta rapidamente una volta che l'attacco acuto è superato. È importante sottolineare che le concentrazioni sieriche dello ione variano considerevolmente in base ad una serie di fattori quali: dosaggio (somministrazione di una dose singola giornaliera o di dosi refratte nell'arco delle 24 ore), cambiamenti nella dieta, stato di salute del paziente, infezioni del tratto urinario, fasi mensesiali o depressive, variazioni della temperatura, gravidanza, altre terapie farmacologiche concomitanti.

Effetti collaterali Molti degli effetti collaterali di cui il litio è responsabile sono collegati alla dose (il margine tra dose terapeutica e dose tossica è particolarmente stretto). Gli effetti collaterali che si possono verificare all'inizio del trattamento comprendono nausea, vertigini, fini tremori alle mani, poliuria con polidipsia, debolezza muscolare, sensazione di sonnolenza e letargia. Alcuni di questi effetti scompaiono con il proseguire della terapia. Gli effetti collaterali che si possono manifestare una volta raggiunte le concentrazioni sieriche terapeutiche includono anoressia, stipsi o diarrea, dolore epigastrico, sapore metallico, cefalea, vertigini, leggero tremore, poliuria con polidipsia, edema (che non deve essere trattato con diuretici), ipermagnesemia, aritmie cardiache con modificazioni dell'ECG, calo ponderale, esacerbazione di patologie cutanee come acne e psoriasi. Sono stati riportati casi di leucocitosi. In seguito a trattamenti a lungo termine si possono manifestare ipotiroidismo e/o gozzo, raramente ipertiroidismo, leggera insufficienza mnemonica e delle capacità cognitive. Esiste la possibilità di danno renale o persino di insufficienza renale irreversibile (soprattutto dopo intossicazione acuta). Gli effetti tossici possono manifestarsi per concentrazioni sieriche di circa 1,5 mmol/l anche se possono comparire per concentrazioni più basse nei pazienti sensibili o negli anziani.

Controindicazioni e precauzioni d'uso Il margine tra la concentrazione di litio terapeutica e quella tossica è stretto; le concentrazioni sieriche devono essere controllate regolarmente secondo protocolli standardizzati e tenendo inoltre conto che possono essere alterate da molte variabili (vedi Posologia e

Medicamenta VII Edizione

Accesso online

28/10/2020

Medicamenta

vie di somministrazione). La somministrazione dello ione risulta controindicata in caso di grave insufficienza cardiovascolare o renale; nei pazienti debilitati, disidratati, sodio-depletati o con gravi squilibri elettrolitici. Il litio risulta controindicato in caso di morbo di Addison, psoriasi, eruzioni acneiformi, gravidanza, allattamento, interventi chirurgici. È buona norma che, durante il trattamento, venga monitorata con regolarità la funzionalità tiroidea, cardiaca e renale. Il litio dovrebbe essere somministrato con cautela agli anziani i quali, a causa di una riduzione della funzionalità renale con conseguente diminuzione della capacità di eliminazione del farmaco, sono particolarmente sensibili agli effetti tossici. I pazienti in terapia con [sali di litio](#) devono essere in grado di riconoscere i primi sintomi di uno stato di tossicità per eventualmente interrompere subito la terapia.

Sovradosaggio ed antidoti In caso di sovradosaggio da litio si possono manifestare inizialmente solo dei sintomi leggeri come disturbi addominali e vomito. Dopo un periodo di latenza, che può variare da alcune ore a pochi giorni, si possono sviluppare altri sintomi quali diarrea, atassia, tremore grossolano, comparsa di mioclonie e fascicolazioni muscolari agli arti e al viso, eloquio inceppato, astenia, depressione, sonnolenza, vertigini, insufficienza renale; nei casi più gravi la sindrome procede verso alterazione della coscienza, coma e morte. La terapia consiste nell'effettuare una gastrolisi entro 3-4 ore dall'ingestione per essere sicuri di prevenire una intossicazione grave. Successivamente si deve controllare e ripristinare l'equilibrio elettrolitico, soprattutto quello del sodio. Ulteriori misure terapeutiche prevedono procedure idonee ad aumentare la clearance renale del litio o la sua rimozione attiva. Per allontanare il tossico dall'organismo con rapidità si può operare una diuresi forzata alcalina e, se i valori di litemia sono superiori a 4 mmol/l, anche una emodialisi o una dialisi peritoneale nel caso che la prima non sia attuabile. Se il soggetto è in coma e/o presenta manifestazioni convulsive si deve ricorrere alla attuazione di tutte quelle procedure di rianimazione e neurorianimazione (intubazione, ventilazione, sedazione delle crisi convulsive, ecc.).

Interazioni La somministrazione di diuretici altera la escrezione di sodio e di litio; viene ridotta la clearance renale del litio con conseguente aumento delle concentrazioni sieriche dello ione e rischio di intossicazione. In seguito alla concomitante somministrazione di FANS (possibile eccezione dell'[aspirina](#)) si è osservato una riduzione della eliminazione di litio ed un aumento delle concentrazioni sieriche dello ione. Il litio potrebbe prolungare il blocco neuromuscolare indotto da [suaamoni](#) o [pancuronio](#). Sono stati descritti casi di grave tossicità a carico del SNC in pazienti che hanno assunto farmaci antiepilettici in concomitanza con litio. La somministrazione concomitante di sodio bicarbonato ha portato ad una riduzione delle concentrazioni ematiche del litio per aumento della sua escrezione renale. Per somministrazione concomitante di [clonpropina](#) il litio viene escreto più rapidamente rispetto a quando è somministrato da solo. Nel caso che la somministrazione del neurolettico venga interrotta bruscamente la concentrazione plasmatica del litio aumenta repentinamente con rischio di tossicità. La somministrazione concomitante di litio e di ioduri può comportare un effetto ipotiroideo additivo o sinergico. Il litio viene spesso associato a scopo terapeutico con farmaci antidepressivi, anticonvulsivanti e con IMAO.

Carbonato di litio effervescente (Ergänzb.)

Carbonato di litio	g	10
Bicarbonato di sodio	»	30
Zucchero bianco	»	40
Acido tartarico	»	20
Alcool a 90°	»	40

Miscela il carbonato di litio col bicarbonato di sodio, lo zucchero e l'acido tartarico, riduci in pasta densa con l'alcool, fa passare per setaccio con maglie di 2 mm di diametro, ed ascinga dapprima a 20°; poi a 40° circa.

Polvere solvente (Bernatzik e Vogl.)

Carbonato di litio	g	5
Bicarbonato di sodio	»	10
Fosfato di sodio	»	20

M. esattamente e dà in scatola. S. 1 cucchiaino da caffè, nell'acqua di Seltz, 3 volte al giorno (nella gatta e nei cani renali).

28/10/2020

Medicamenta

Letteratura G. Montalescot et al., *Int. J. Cardiol.* 5, 94, 1984; F.T. Fraunfelder, *J. Am. Med. Ass.* 249, 2389, 1983; R.G. Walker, P. Kincaid-Smith, *Depression & Mania: modern lithium therapy*, Oxford, IRL Press, pag. 206, 1987; E.P. Worrall, *Ibid.*, pag. 35, 1987; S. Johns, B. Harris, *Br. Med. J.* 288, 1309, 1984; R. Demers et al., *Lancet* 2, 315, 1970; A.T. Proudfoot, *Prescribers' J.* 26, 97, 1986; A. Amdisen, *Mod. Toxicol.* 3, 18, 1988; M. Schou et al., *Br. Med. J.* 2, 137, 1973; A. Amdisen, *Drugs* 24, 133, 1982; R.S. Lott, *Drug Interact. News* 3, 17, 1983; P.J. Williams et al., *Clin. Pharmacokinet.* 17, 45, 1989.

Torna a: [L. litio \(sali di\)](#)

Copyright © SOCIETA COOPERATIVA FARMACEUTICA 2007

Per offrirti il miglior servizio possibile il sito utilizza i cookie. Proseguendo la navigazione, ci autorizzi a memorizzare ed accedere ai cookies di questo sito web. [Leggi l'informativa](#)

×