Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Dipartimento di Scienze della Vita

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

OLTRE IL FARMACO INDUSTRIALE: LE PREPARAZIONI GALENICHE COME STRUMENTO DI PERSONALIZZAZIONE TERAPEUTICA NELLE CATERGORIE FRAGILI

Relatore

Prof.ssa Maria Angela VANDELLI

Tesi compilativa

di Laurea Magistrale in Farmacia (LM-13) di:

Isabella GIOVANELLI

Anno Accademico

2025/2026

INDICE

ABSTRACT 1

CAPITOLO 1 - ORIGINI ED EVOLUZIONE DELLA GALENICA 2

1.1 - Galenica e codificazione del sapere farmaceutico: un percorso storico 2

1.2 - Definizioni di galenico magistrale e officinale 7

CAPITOLO 2 - I PUNTI DI FORZA E LE CRITICITÀ DEI MEDICINALI INDUSTRIALI 9

2.1 - Nascita e sviluppo dell'industria farmaceutica: il concetto di produzione standardizzata 9

2.2 - Dalla produzione su larga scala al paziente reale: l'esclusione delle categorie fragili 12

2.3 - La carenza dei medicinali industriali: un problema attuale 13

2.4 - Produzione farmaceutica e interesse economico: il ruolo svolto dal mercato nel determinare la disponibilità dei farmaci 17

CAPITOLO 3 - LA RISPOSTA DELLA GALENICA 19

3.1 - La galenica come strumento di personalizzazione e continuità terapeutica 19

3.2 - Il contributo della galenica nel miglioramento dell'aderenza terapeutica 21

3.3 - Il quadro normativo della galenica 24

CAPITOLO 4 - APPLICAZIONE DELLA GALENICA IN SPECIFICHE CATEGORIE DI PAZIENTI 29

4.1 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti pediatrici 29

4.1.1 - Allestimento galenico di diazepam per uso rettale 32

4.2 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti geriatrici 35

4.2.1 - Allestimento galenico di saliva artificiale 38

4.3 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti con allergie e intolleranze 41

4.4 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti affetti da malattie rare 46

CAPITOLO 5 - CONCLUSIONI 49

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA 54

ABSTRACT

La galenica si è evoluta nel corso dei secoli, mantenendo un ruolo centrale nell'attività del farmacista fino all'avvento della produzione industriale dei medicinali nel XX secolo. L'industrializzazione della produzione del farmaco ha segnato infatti una svolta epocale: grazie ai progressi della chimica e della tecnologia farmaceutica, i medicinali industriali hanno reso possibili terapie un tempo impensabili, garantendo standard elevati di sicurezza ed efficacia, e contribuendo in modo determinante al miglioramento della salute pubblica.

Tuttavia, la standardizzazione che costituisce la forza dei medicinali industriali, rappresenta anche il loro limite principale. La produzione su larga scala di forme farmaceutiche e dosaggi "universali" non sempre risponde ai bisogni individuali del paziente, lasciando scoperte le necessità pediatriche, geriatriche, i casi di allergia o intolleranza agli eccipienti e le esigenze di pazienti affetti da malattie rare, per i quali può non essere disponibile un farmaco industriale.

In questo scenario, la galenica moderna assume un ruolo strategico, ponendosi non come alternativa al medicinale industriale, ma come risorsa per colmare i vuoti lasciati dal mercato industriale e allestire preparazioni personalizzate che rispondono a esigenze terapeutiche specifiche.

L'obiettivo di questa tesi è proprio quello di evidenziare il valore aggiunto della galenica nella pratica farmaceutica contemporanea, analizzando casi concreti in cui essa rappresenta l'unica opzione terapeutica possibile.

CAPITOLO 1
ORIGINI ED EVOLUZIONE DELLA GALENICA

1.1 - Galenica e codificazione del sapere farmaceutico: un percorso storico

La storia della galenica è profondamente intrecciata a quella della farmacia, della medicina e delle scienze biologiche e naturali. Prima dell'avvento della moderna industria farmaceutica, la cura del malato si fondava sulla capacità del farmacista, allora speziale o erborista, di preparare i rimedi necessari ai singoli pazienti. Dunque, la galenica nasce come pratica terapeutica "artigianale", ma nel tempo si è sviluppata fino a diventare una disciplina rigorosa, dotata di proprie norme, metodi e strumenti [1].

Il termine "galenica" deriva dal nome di Galeno di Pergamo (129 ca. - 216 d.C.), medico personale dell'imperatore Marco Aurelio e filosofo greco che ha organizzato in modo sistematico il sapere e la pratica relativi alla preparazione dei medicamenti in numerosi dei suoi trattati. Tra questi, ad esempio, l'opera "*De simplicium medicamentorum temperamentis ac facultatibus",* tratta dell'allestimento dei rimedi, descrivendo ricette, proporzioni, procedimenti di miscelazione, estrazione e conservazione, in una chiave del tutto inedita [2].

Galeno ha proposto un nuovo approccio terapeutico attraverso l'integrazione della tradizione ippocratica con il pensiero filosofico e le conoscenze farmacologiche del suo tempo. Al centro del suo sistema vi è la rielaborazione di due principi fondamentali della medicina, di origine ippocratica [3]. Il primo è la teoria dei quattro umori, secondo la quale la salute dipendeva dall'equilibrio tra i quattro umori del corpo, ossia sangue, flemma, bile gialla e bile nera, ognuno associato a qualità specifiche come caldo, freddo, secco e umido. La malattia insorgeva quando uno di questi umori prevaleva sugli altri, alterando l'armonia dell'organismo [4]. In quest'ottica, Galeno riteneva che corpo, mente e anima costituissero un tutt'uno che non poteva essere separato durante la terapia e di conseguenza, il trattamento doveva mirare a ristabilire tale equilibrio attraverso l'esercizio fisico, la dieta e i rimedi adeguati [3]. Il secondo principio è quello dei "*contraria contrariis curantur"*, secondo cui un disturbo doveva essere contrastato con un rimedio dotato di qualità opposte, provocando pertanto sintomi "contrari" alle manifestazioni della malattia. Ad esempio, a un eccesso di

calore si rispondeva con sostanze “fredde”, a una condizione “secca” con rimedi “umidi”, e così via [4].

La reinterpretazione di questi due principi diventa il centro della terapia galenica e guiderà la scelta e la preparazione dei medicinali. Galeno sosteneva infatti che i rimedi dovessero essere concepiti attorno al paziente, adattando la dose, la forma e gli ingredienti alle esigenze individuali. Le idee di Galeno hanno avuto un enorme successo e si sono diffuse in gran parte del continente europeo, costituendo per secoli i capisaldi della medicina occidentale, finché, a partire dal Seicento, l’introduzione di nuove tecnologie le metteranno in discussione. Dunque, le sue teorie non solo hanno sistematizzato il sapere dell’epoca, ma hanno posto le basi per una tradizione che avrebbe orientato la pratica farmaceutica per molti secoli [3].

Per comprendere appieno il valore della galenica e il ruolo che Galeno ha avuto nel sistematizzarla, è necessario fare un passo indietro e osservare come la medicina si sia sviluppata nei secoli precedenti. Difatti, le origini della galenica, intesa come la composizione di preparati medicinali con lo scopo di produrre un “effetto terapeutico”, affondano in un passato molto più remoto rispetto alla figura di Galeno.

Sin dall’epoca preistorica, le comunità umane hanno sviluppato conoscenze basate sull’osservazione del comportamento degli animali e delle proprietà di piante, alimenti, acque sorgive e sostanze minerali. Le prime forme rudimentali di una pratica farmaceutica nascono proprio da questi tentativi, dettati dalla necessità di identificare sostanze utili per alleviare il dolore, la febbre o le infezioni [3].

Nel corso dei millenni, diverse civiltà antiche hanno elaborato sistemi più complessi di medicina e preparazione dei rimedi, integrando conoscenze botaniche e aspetti ritualistici e religiosi.

L’Antico Egitto, in particolare, tra il 3000 e il 1200 a.C., presenta uno dei primi esempi di una vera e propria pratica farmaceutica strutturata. Sono stati rinvenuti diversi papiri che riportano centinaia di formule medicinali, indicazioni di pesi e misure, metodi di estrazione, preparazione e somministrazione dei rimedi [1].

Tuttavia, è con la civiltà greca e con la comparsa di figure illustri come Ippocrate che, intorno al 425 a.C., si osserva un’evoluzione decisiva del pensiero medico. Egli introduce un metodo più razionale della cura dei pazienti, fondato sull’osservazione clinica, sull’analisi dei

sintomi e sulla scelta mirata dei rimedi naturali, anticipando principi fondamentali della medicina moderna e superando l'interpretazione magico–religiosa della malattia diffusa nelle culture precedenti. Ippocrate grazie alle sue teorie, come quella dei quattro umori, pone le basi di una terapia che considera il paziente nella sua totalità e attribuisce grande importanza alla scelta dei trattamenti. I suoi principi influenzeranno profondamente la storia della medicina successiva e forniranno a Galeno un quadro teorico per elaborare il suo sistema terapeutico [3].

Dopo la disgregazione dell'Antica Grecia, numerosi medici greci si trasferiscono a Roma, contribuendo alla trasformazione della tradizione medica romana, inizialmente legata a rituali religiosi e superstizioni. A Roma compaiono nuove professioni legate alla preparazione dei rimedi, come raccoglitori di erbe, i *rhizotomi*, venditori ambulanti di droghe, i *pharmacopolae*, e i commercianti di unguenti, gli *unguentarii* [1]. Con il passare del tempo, diverse figure mediche di grande rilievo come Celso, Dioscoride e lo stesso Galeno, hanno lasciato opere fondamentali che descrivevano i medicinali e i loro metodi di preparazione, che hanno costituito la base della terapia medica fino al XVII secolo [1]. Dunque, a Roma la pratica farmaceutica e la preparazione dei rimedi rappresentavano la sintesi di numerose tradizioni terapeutiche che provenivano soprattutto dal mondo greco. I medicamenti includevano sostanze di origine vegetale, animale e minerale, che venivano trasformate e allestite in una grande varietà di forme, come infusi e decotti, macerati, succhi, polveri, unguenti, impiastri, cataplasmi e colliri [3].

In seguito alla caduta dell'Impero Romano d'Occidente, gran parte delle conoscenze mediche e farmaceutiche sono state preservate soprattutto nei monasteri europei. Uno dei centri più importanti è rappresentato dall'abbazia di Montecassino, fondata nel 529 d.C., dove prende forma la cosiddetta "medicina conventuale". Qui i monaci si dedicavano alla coltivazione e allo studio dei semplici (*Simplex*), ossia piante usate come rimedi di base da cui si preparavano i medicamenti. Il patrimonio di conoscenze era raccolto negli *Hortuli*, manoscritti in cui venivano descritte le erbe coltivate, le loro proprietà e i modi per impiegarle nelle cure [3].

Mentre in Occidente la preparazione dei rimedi era soprattutto nelle mani dei monaci e degli speziali, in Oriente, nell'Impero Bizantino e nel mondo arabo, la tradizione greco-romana viene tradotta, approfondita e rinnovata. Tra il VII e il XIII secolo, vengono introdotti circa

trecento rimedi che includevano nuove sostanze medicinali provenienti dall'Asia e dall'Estremo Oriente, con cui venivano in contatto grazie agli scambi commerciali [1].

Dall'XI secolo, il sapere arabo entra in Europa e si diffonde, grazie ai centri di traduzione attivi in Italia e in Spagna, dove numerosi testi medici e farmaceutici vengono tradotti dall'arabo al latino. Questo processo favorisce la riscoperta delle opere tradizionali, contribuendo alla rinascita delle scuole mediche e alla diffusione di un approccio più scientifico allo studio dei rimedi [1].

Un passaggio decisivo si ha quando nel 1231, nel Regno di Sicilia, l'imperatore Federico II di Svevia, emana un editto nel quale separa in modo ufficiale la professione del medico da quella dello "speziale", definendo compiti e responsabilità e introducendo un controllo più rigoroso sulla preparazione dei rimedi. Questo provvedimento segna l'inizio di una distinzione più netta tra chi prescrive e chi prepara i medicamenti, contribuendo alla nascita di una figura professionale dedicata in modo sempre più specializzato all'allestimento dei rimedi, quella del farmacista [3].

Tra XIII e XIV secolo si afferma così la "galenica", intesa come un insieme di metodi dedicati alla preparazione di varie formulazioni pensate per rispondere in modo personalizzato alle esigenze dei pazienti [3].

Nei secoli successivi, i farmacisti hanno continuato a utilizzare e perfezionare le tecniche galeniche per ottenere preparazioni stabili, efficaci e sicure. Il loro lavoro veniva spesso descritto con il termine *secundum artem*, un'espressione che richiama la cura, la conoscenza e l'accuratezza necessarie per preparare rimedi, facendo nascere una forte identità professionale. Questi principi, seppur si siano evoluti nel tempo, restano alla base anche della galenica moderna [1].

Accanto all'evoluzione pratica della galenica, vi è sempre stato anche il tentativo di raccogliere, ordinare e codificare il sapere in testi di riferimento. Formulari e manuali farmaceutici, infatti, esistono da quasi tutto il tempo in cui l'uomo ha iniziato a preparare medicamenti, sebbene inizialmente la loro influenza fosse limitata ai contesti locali [1].

Nell'età rinascimentale due eventi hanno condizionato in modo decisivo la diffusione di questi testi, ossia l'invenzione della stampa e la scoperta dell'America nel 1492. Da un lato la stampa ha reso più rapida la diffusione dei libri e più fruibile l'accesso alla conoscenza;

dall'altro lato l'arrivo degli europei nel continente americano ha introdotto nel repertorio terapeutico nuovi ingredienti e piante medicinali [3].

Il primo manuale farmaceutico stampato è stato il "*Luminare Maius"*, pubblicato a Pavia nel 1494. Il volume, dedicato alla preparazione di oli, sciroppi, pillole e unguenti, è divenuto rapidamente uno strumento pratico indispensabile per medici e speziali. Proprio la pubblicazione di quest'opera, ha messo in evidenza l'esigenza di diffondere un testo ufficiale che potesse essere adottato in tutte le spezierie e garantisse la qualità e l'efficacia delle preparazioni realizzate. Nasce così il "*Nuovo Receptario"*, noto anche come Ricettario Fiorentino, pubblicato nel 1499 a Firenze e considerato una delle prime farmacopee ufficiali e un esempio emblematico di codificazione del sapere farmaceutico. Tale opera elencava i medicinali obbligatori nelle botteghe degli speziali e le regole per la loro corretta preparazione [3].

Questi testi segnano il passaggio progressivo da una tradizione farmaceutica basata sulla trasmissione orale o su ricettari locali, a una volontà di definire regole e criteri condivisi per rendere più sicure ed efficaci le preparazioni e ridurre la variabilità fra l'una e l'altra.

Solo molti secoli più tardi, compaiono testi ufficiali destinati a regolamentare la preparazione dei medicinali su tutto il territorio nazionale. In Italia, questo processo prende forma dopo l'Unità, quando si avverte la necessità di uniformare un sistema farmaceutico ancora frammentato, caratterizzato da normative locali e tradizioni diverse ereditate dagli Stati preunitari. La prima edizione della Farmacopea Ufficiale Italiana viene redatta nel 1892 e raccoglieva le disposizioni delle farmacopee in vigore prima dell'Unità d'Italia. Questo primo tentativo di affermazione della Farmacopea Italiana viene consolidato grazie al Testo Unico delle Leggi Sanitarie (TULS) del 1934 [5], che ne sancisce l'obbligatorietà in tutte le farmacie, stabilendo che ogni preparazione allestita debba attenersi alle norme e alle monografie in essa contenute.

Nel corso del Novecento e nei primi decenni del Duemila, la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana è stata più volte aggiornata per recepire il progresso scientifico e per armonizzarsi alle direttive europee. Oggi è giunta alla sua dodicesima edizione, testimonianza di un percorso in continua evoluzione e volto a garantire standard sempre più elevati nella preparazione dei medicinali e nella pratica farmaceutica [6].

Parallelamente, nel 1951, viene pubblicato il primo volume della Farmacopea Internazionale, redatto in latino con traduzioni in inglese e francese. L'opera raccoglie

monografie su farmaci e sostanze chimiche, corredate da saggi, reagenti e metodi biologici per valutarne l'identità, la qualità e la sicurezza, segnando un passo decisivo verso l'armonizzazione globale delle norme farmaceutiche. Da allora, la Farmacopea Internazionale è stata aggiornata periodicamente per includere nuovi principi attivi (API), metodi analitici più accurati e requisiti sempre più stringenti, fino a raggiungere l'attuale dodicesima edizione [7].

Pertanto, dall'antichità al Rinascimento, fino alla definizione delle farmacopee ufficiali, la storia della galenica e dei testi che regolano questa disciplina mostrano un percorso lungo che ha subito continue trasformazioni. Inoltre, la coesistenza e l'allineamento tra le diverse farmacopee nazionali e internazionali evidenziano come il sapere farmaceutico sia un processo in continua evoluzione, che attraverso il costante aggiornamento delle monografie e il perfezionamento dei metodi analitici, conferma il proprio ruolo come strumento normativo fondamentale per garantire standard elevati di qualità e sicurezza nella produzione dei medicinali.

1.2 - Definizioni di galenico magistrale e officinale

La galenica moderna è intesa come l'insieme delle tecniche e delle conoscenze finalizzate alla preparazione di medicinali eseguiti dal farmacista nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NBP) [8], contenute nella Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (FU). Non si tratta solamente di una pratica tradizionale, ma di una disciplina tecnica avanzata, capace di integrare competenze di farmacologia, tecnologia farmaceutica e chimica.

In farmacia si possono allestire due tipologie principali di preparazioni, tra cui i preparati magistrali, che rappresentano la forma più personalizzata dell'attività galenica, e i preparati officinali.

Un preparato magistrale è un "*medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscelazioni, diluizioni, ripartizioni, eccetera, eseguite per il singolo paziente su indicazione medica. La prescrizione medica deve tenere conto di quanto previsto dall'articolo 5 del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in legge con modificazioni dal- l'articolo 1, comma 1, legge 8 aprile 1998, n. 94 conversione in legge,*

con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria" [6].

Invece, un preparato officinale è un "*medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una Farmacopea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia*". Nella Farmacopea Ufficiale, i preparati officinali sono inseriti all'interno del capitolo delle Monografie, nella sezione dedicata alle "*Monografie di preparazioni farmaceutiche specifiche*" [6].

CAPITOLO 2

I PUNTI DI FORZA E LE CRITICITÀ DEI MEDICINALI INDUSTRIALI

2.1 - Nascita e sviluppo dell'industria farmaceutica: il concetto di produzione standardizzata

La moderna industria farmaceutica comprende nel suo insieme le attività di ricerca, produzione e commercializzazione di principi attivi farmacologici, di origine sintetica o estrattiva, nonché di formulazioni destinate all'uso umano e veterinario [9]. Ciononostante, la sua comparsa è il risultato di un lungo percorso, nel quale la produzione del farmaco ha progressivamente assunto una dimensione scientifica, industriale e regolata.

Il settore farmaceutico come lo intendiamo oggi, nasce tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo, in un periodo caratterizzato da profondi cambiamenti scientifici, tecnologici, sociali ed economici. La prima metà dell'Ottocento è segnata infatti dallo sviluppo della ricerca chimica e dall'avanzamento delle conoscenze biologiche, che hanno permesso di isolare e sintetizzare le prime sostanze farmacologicamente attive. Questa rivoluzione ha posto le basi per una nuova visione del farmaco, inteso non più come "prodotto artigianale", ma come risultato di una precisa attività di ricerca, sviluppo e controllo.

Successivamente, nel corso del XX secolo, l'industria farmaceutica ha consolidato la propria identità come settore industriale autonomo, rafforzando il proprio ruolo nella sanità. In questi anni si è assistito al progressivo affermarsi della produzione industriale dei medicinali, accanto alla tradizionale attività di preparazione in farmacia, secondo un modello caratterizzato da una crescente organizzazione tecnica e produttiva [10].

È in questo scenario storico e tecnologico che si afferma il concetto di produzione standardizzata, fondato sul principio industriale della riproducibilità, secondo il quale ogni unità di medicinale deve presentare caratteristiche definite in termini di composizione, dosaggio e forma farmaceutica, garantendo qualità e sicurezza costanti per ciascun lotto prodotto. Per realizzare tale obiettivo, è stato necessario implementare un modello di fabbricazione su larga scala basato su processi uniformi e controllati [11].

A questa trasformazione del modello produttivo si è progressivamente affiancata anche un'espansione del mercato farmaceutico su scala mondiale. Dagli anni Settanta del secolo scorso, si assiste alla globalizzazione del mercato farmaceutico, con la comparsa delle grandi multinazionali e di sistemi produttivi delocalizzati. Questo processo ha esteso la disponibilità dei medicinali in tutto il mondo, favorendo la diffusione di terapie e cure anche nei Paesi che erano stati meno coinvolti dalla precedente rivoluzione industriale, contribuendo in modo significativo al miglioramento della salute pubblica.

Infine, l'istituzione di sistemi regolatori e l'introduzione di norme, come le Good Manufacturing Practices (GMP) [12] e la Direttiva 2001/83/CE, recepita in Italia con il D.Lgs. 219/2006 [13], hanno consolidato ulteriormente il concetto di standardizzazione come garanzia di qualità e sicurezza, segnando definitivamente l'inizio dell'era del "farmaco industriale".

Dunque, l'applicazione del principio di standardizzazione ai prodotti farmaceutici ha permesso di ottenere medicinali sicuri e di qualità costante. L'automazione dei processi produttivi e dall'adozione di rigidi protocolli di controllo, consentono di monitorare ogni fase della produzione, dalle materie prime al prodotto finito, limitando la variabilità e il rischio di errore. Inoltre, la produzione su larga scala ha favorito una maggiore disponibilità dei medicinali e lo sviluppo di un sistema farmaceutico sempre più efficiente e orientato all'innovazione.

La qualità e la sicurezza dei medicinali prodotti industrialmente sono garantite dal rispetto delle *Good Manufacturing Practices* (GMP), configurate come una raccolta di linee guida e direttive emanate da diverse organizzazioni, istituzioni e autorità regolatorie pubbliche e private a livello internazionale, in collaborazione tra loro e con l'industria farmaceutica, al fine di garantire i più elevati standard di qualità, sicurezza ed efficacia dei prodotti medicinali [12].

Le GMP regolano ogni aspetto della vita dei farmaci, a partire dalla scelta delle materie prime, fino alla loro produzione, conservazione, distribuzione e consumo; i controlli di qualità si estendono anche ad altri aspetti strettamente connessi al processo produttivo come il monitoraggio del personale, dei laboratori, delle attrezzature e della documentazione. Le GMP, dunque, sono una condizione necessaria senza la quale non sarebbe concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), in quanto assicurano l'efficacia, la stabilità e la tracciabilità dei prodotti farmaceutici [11].

All'interno di questo sistema, la standardizzazione dei dosaggi, delle formulazioni e delle procedure di produzione contribuisce anche a ridurre la variabilità tra le diverse unità prodotte. La produzione industriale è proprio basata sul controllo costante delle materie prime e dei lotti e consente di intervenire rapidamente per correggere eventuali deviazioni durante il processo di preparazione. Tutto questo assicura l'uniformità tra i prodotti e la precisa corrispondenza tra la dose prevista e quella effettivamente somministrata al paziente, contribuendo a rendere il farmaco industriale sinonimo di affidabilità e sicurezza terapeutica [14].

Accanto alla standardizzazione e al controllo della qualità, l'automazione dei processi industriali e l'utilizzo di tecnologie avanzate consentono di ottenere grandi quantità di prodotto in tempi ridotti, abbassando i costi di produzione e i tempi di attesa e rendendo i farmaci da un lato immediatamente disponibili, e dall'altro più sostenibili dal punto di vista economico [15].

Inoltre, la produzione su larga scala, grazie a reti logistiche internazionali, ha agevolato la diffusione di vaccini, farmaci essenziali e dispositivi terapeutici in tutto il mondo. La creazione di queste catene di distribuzione ha contribuito in modo significativo al miglioramento della salute pubblica ed è un passo verso l'equità sanitaria globale. Uno dei vantaggi maggiori della produzione di massa, dunque, è la possibilità di assicurare una vasta e costante disponibilità dei medicinali sul mercato globale, rendendo i farmaci accessibili a un numero molto più ampio di pazienti rispetto alla produzione galenica e permettendo di soddisfare una sempre più crescente domanda terapeutica.

Un ulteriore elemento che caratterizza l'industria farmaceutica è la continua spinta verso l'innovazione. La produzione industriale ha contribuito infatti alla definizione di un sistema farmaceutico efficiente e orientato all'innovazione, favorendo una più ampia accessibilità alle terapie e una maggiore fiducia da parte dei pazienti.

In questo contesto, l'applicazione delle nuove biotecnologie, ha segnato una svolta nella ricerca farmaceutica e ha favorito lo sviluppo di farmaci innovativi e di terapie avanzate, introducendo l'impiego di macromolecole come proteine, anticorpi monoclonali e acidi nucleici, capaci di interagire in modo altamente selettivo con specifici bersagli biologici. I progressi tecnologici hanno permesso inoltre un'estensione delle conoscenze in farmacologia e una comprensione più profonda dei meccanismi molecolari che regolano le patologie, favorendo la nascita di nuovi farmaci [16].

Parallelamente, l'utilizzo di banche dati genetiche ha permesso la scoperta e lo sviluppo di terapie più mirate e sofisticate, offrendo nuove prospettive di cura per malattie un tempo considerate incurabili [16].

2.2 - Dalla produzione su larga scala al paziente reale: l'esclusione delle categorie fragili

Pur riconoscendo i numerosi vantaggi dell'industria farmaceutica, l'uniformità e la standardizzazione che caratterizzano la produzione industriale dei farmaci e da un lato ne costituiscono la forza, d'altra parte hanno introdotto con il tempo una certa rigidità terapeutica e hanno inevitabilmente ridotto la possibilità di personalizzazione dei trattamenti [17].

Una delle principali criticità della produzione su larga scala riguarda proprio l'impossibilità di adattare il farmaco alle necessità dei singoli pazienti. A supporto di tale prospettiva Rantanen e Khinast, in uno studio pubblicato dal *Journal of Pharmaceutical Sciences*, riportano come *"oggi la prescrizione dei farmaci si basa sul principio di "taglia unica". I più recenti sviluppi in genomica hanno consentito l'avvento di nuovi farmaci innovativi, tutto ciò apre la strada a un futuro sistema sanitario basato sulla medicina personalizzata. Tuttavia, l'attuale livello di innovazione nella progettazione e produzione di forme farmaceutiche, non è sufficiente a soddisfare le esigenze della medicina personalizzata*" [14].

In questo sistema il paziente è configurato come un "numero medio" e non più un individuo con esigenze uniche. I medicinali industriali, infatti, vengono prodotti in dosaggi universali, stimati sulla base di parametri medi della popolazione, come l'età, il peso e il metabolismo; possono pertanto risultare inadatti per categorie vulnerabili come bambini o anziani, i quali spesso richiedono formulazioni personalizzate nella dose e nella forma farmaceutica.

In ambito pediatrico, ad esempio, la mancanza di formulazioni a dosaggio ridotto o di forme liquide di più facile somministrazione, rappresenta un problema clinico rilevante. Ne consegue che molti trattamenti destinati ai bambini derivano da adattamenti di formulazioni per adulti o da un uso off-label dei farmaci. L'uso off-label è l'impiego di un medicinale al di fuori delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), ossia per indicazioni terapeutiche, vie di somministrazione, dosaggi o fasce d'età diverse da

quelle approvate. È consentito solo in casi specifici e sotto la responsabilità del medico prescrittore, secondo quanto previsto dall'art. 3 della Legge 94/1998 [18]. Questa pratica espone i pazienti pediatrici a rischi di inefficacia terapeutica, errori di dosaggio o reazioni avverse non previste, legate all'assenza di studi clinici specifici e alla scarsa conoscenza del profilo farmacocinetico nelle diverse fasce d'età pediatrica [19]

Analogamente nei pazienti geriatrici o disfagici la via di somministrazione risulta spesso inadeguata. Le formulazioni solide orali, come le compresse o le capsule rigide, possono essere difficili da deglutire e spesso non sono disponibili alternative adeguate. Inoltre, la presenza nell'anziano di funzioni fisiologiche e metaboliche alterate, o l'esistenza di politerapie aumenta il rischio di interazioni farmacologiche e di reazioni avverse.

Un'ulteriore criticità riguarda la presenza di eccipienti che potrebbero non essere tollerati da alcuni pazienti in determinate formulazioni. Sostanze come il lattosio, il glutine, i coloranti o i conservanti po1ssono causare reazioni avverse nelle persone predisposte e ridurre l'aderenza terapeutica. Sebbene la normativa europea richieda la dichiarazione di tutti gli ingredienti, l'assenza di alternative sul mercato rende spesso necessaria la realizzazione di una formulazione personalizzata.

2.3 - La carenza dei medicinali industriali: un problema attuale

La questione della carenza dei medicinali industriali, un tempo considerata un fenomeno episodico, negli ultimi anni si è trasformata in un problema di portata mondiale, capace di mettere a rischio la continuità terapeutica di un numero sempre più alto di persone e creare sfide cliniche ed economiche per i sistemi sanitari [20].

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) definisce la "carenza" di un farmaco come la sua temporanea non reperibilità sul territorio nazionale in quanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non può assicurarne una fornitura continua, rispetto al bisogno terapeutico del paziente [21].

Le cause delle carenze di farmaci sono molteplici e intrecciano aspetti produttivi, economici e regolatori, che riflettono la complessità della catena delle industrie farmaceutiche globali.

In primo luogo, sul piano produttivo, le carenze possono derivare da guasti agli impianti, difficoltà nel reperire le materie prime, inclusi i principi attivi, o dal mancato rispetto degli standard di qualità imposti dalle buone pratiche di fabbricazione (GMP).

Parallelamente, la globalizzazione e la delocalizzazione della produzione farmaceutica, concentrata in poche aree geografiche del mondo, rendono le industrie dipendenti da un numero limitato di fornitori e le dinamiche di mercato estremamente vulnerabili a crisi sanitarie, conflitti internazionali o restrizioni commerciali, che si traducono rapidamente nella carenza dei farmaci.

In aggiunta, l'incremento improvviso della domanda di un farmaco, ad esempio in seguito a focolai epidemici, emergenze sanitarie o mutamenti nelle pratiche cliniche, può condizionare ulteriormente la disponibilità di un medicinale se non gestita tempestivamente.

Un ulteriore aspetto riguarda le decisioni commerciali adottate dalle industrie farmaceutiche, tra cui le strategie di prezzo e l'interruzione della produzione di medicinali a basso profitto. Qualora un medicinale non dovesse più garantire margini economici sufficienti, e non risultasse più sostenibile dal punto di vista economico, le aziende potrebbero decidere di ridurne la produzione o ritirarlo dal mercato [22].

Nel loro complesso, questi fattori evidenziano come la logica del mercato farmaceutico possa interferire con le esigenze dei pazienti. Il risultato è un sistema altamente innovativo, ma non sempre in grado di garantire la continuità terapeutica.

Un'importante analisi condotta nel 2023 dall'*European Association of Hospital Pharmacists* (EAHP) [23], che ha coinvolto 36 paesi del continente europeo e 1497 farmacisti ospedalieri, ha evidenziato come il fenomeno delle carenze di farmaci rappresenti ormai un problema strutturale a cui gli operatori vanno incontro quotidianamente, con effetti rilevanti sia sull'efficienza dei sistemi sanitari, sia sulla sicurezza dei pazienti.

Secondo l'indagine, il 95% dei farmacisti ospedalieri ha dichiarato di riscontrare regolarmente carenze di medicinali, il 9% in più rispetto alla stessa analisi svolta nel 2014 [23].

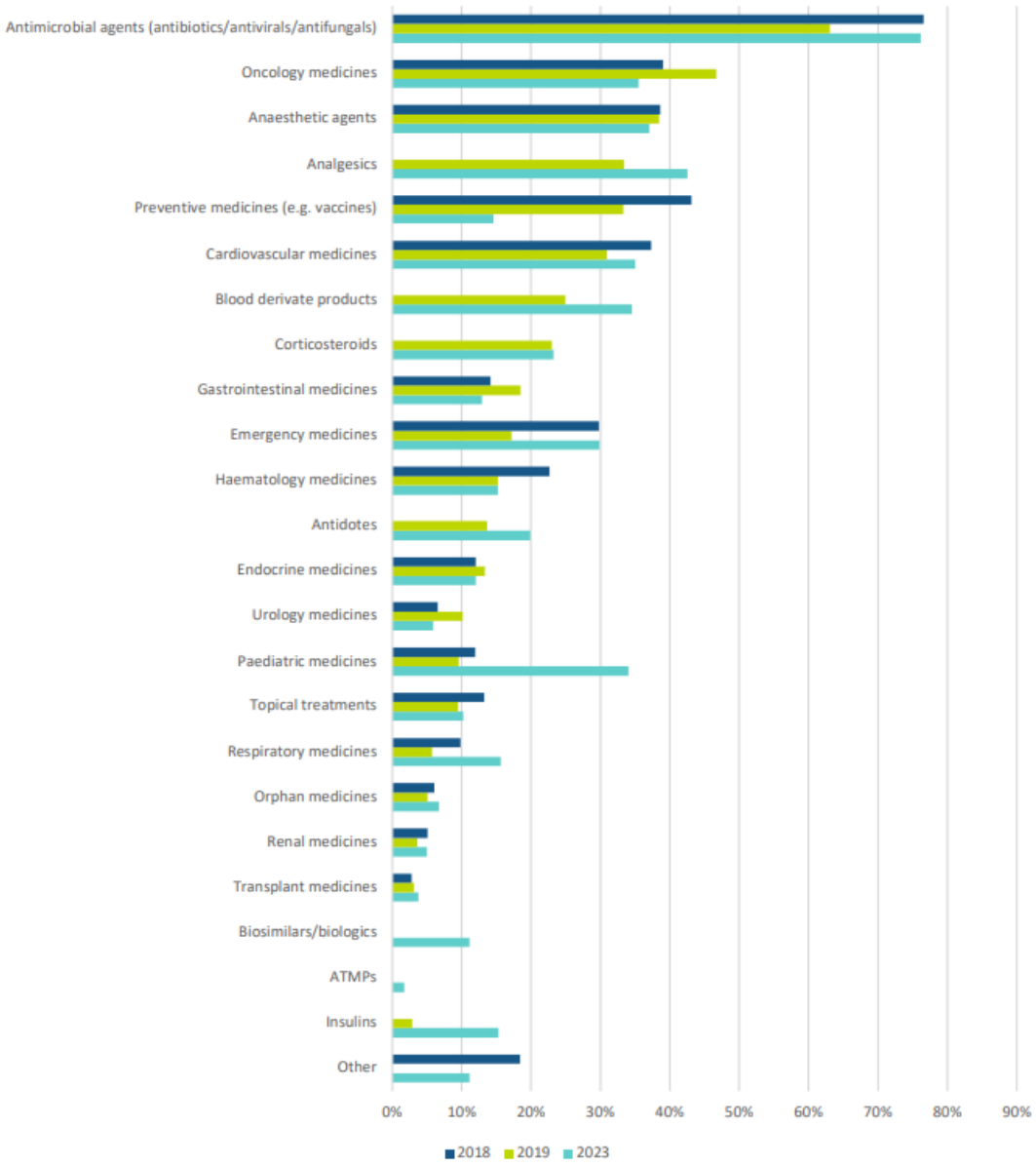


Figura 1. *Percentuale di risposte dei farmacisti ospedalieri alla domanda "In quale ambito il vostro ospedale riscontra più frequentemente carenze?"* [23]

Sebbene siano state segnalate carenze in quasi tutte le categorie di farmaci (Figura 1), alcune sono colpite più di altre, in particolare agenti antimicrobici (antibiotici, antivirali e antifungini), farmaci oncologici, cardiovascolari, anestetici, analgesici e vaccini; un dato preoccupante rilevato nel 2023, riguarda la tendenza in aumento rispetto agli anni precedenti della carenza di farmaci pediatrici [23].

In Italia, l'AIFA monitora costantemente le carenze e pubblica periodicamente un elenco aggiornato dei farmaci temporaneamente o definitivamente non reperibili, inclusa

l'indicazione circa la ripresa della commercializzazione e l'esistenza di un'alternativa terapeutica autorizzata.

Secondo i dati più recenti, nel 2024 sono stati segnalati oltre 3.900 farmaci carenti in Italia, di cui il 44%, a causa della cessazione definitiva della commercializzazione da parte delle aziende titolari dell'autorizzazione, seguita da problemi legati alla produzione e difficoltà di approvvigionamento [21].

Le ripercussioni delle carenze dei medicinali, non sono limitate agli aspetti economici, ma si estendono soprattutto al piano clinico e sociale, con il rischio di sospensione delle cure o aggravamento delle condizioni di salute dei pazienti. Le carenze di farmaci possono incidere in diversi modi determinando: l'interruzione del trattamento; la sostituzione con alternative meno efficaci o più costose; l'aumento di reazioni avverse (ADR); l'insuccesso del trattamento [24].

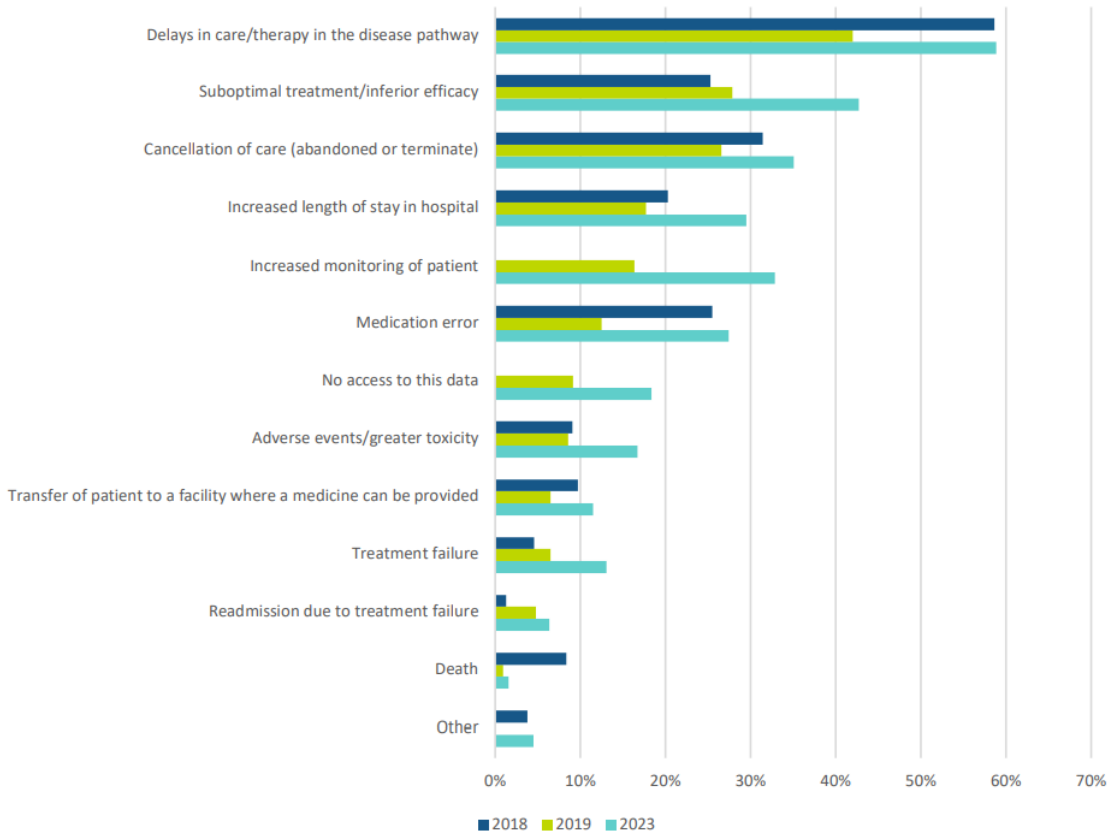


Figura 2. *Percentuale di risposte dei farmacisti ospedalieri alla domanda "Scegli il tipo di impatto che la carenza di medicinali ha avuto sull'assistenza ai pazienti nel tuo ospedale"* [23]

Riprendendo i risultati dello studio menzionato in precedenza, condotto dall'EAHP, emerge come le carenze dei medicinali abbiano un impatto significativo sulla pratica clinica e sulla gestione ospedaliera in Europa.

Come riportato nella Figura 2, la percentuale più elevata di risposte riguarda i ritardi nelle terapie o nei percorsi di cura, indicati da quasi il 60% dei farmacisti ospedalieri, seguiti dalla sostituzione con trattamenti alternativi o con efficacia inferiore e dalla cancellazione o sospensione delle cure. Gli effetti più gravi, seppur meno frequenti, includono errori terapeutici, reazioni avverse di tossicità aumentata e in alcuni casi il fallimento del trattamento o il decesso del paziente [23].

Questi risultati confermano che l'irreperibilità dei medicinali incide direttamente sulla qualità dell'assistenza e sulla sicurezza dei pazienti. È evidente che le conseguenze colpiscano in modo significativo le categorie più vulnerabili, come i malati cronici e oncologici, bambini e anziani, per i quali la continuità terapeutica rappresenta un aspetto fondamentale della cura.

2.4 - Produzione farmaceutica e interesse economico: il ruolo svolto dal mercato nel determinare la disponibilità dei farmaci

Le industrie farmaceutiche operano all'interno di un sistema economico fortemente condizionato dalle dinamiche di mercato, in cui le scelte produttive sono guidate principalmente da logiche di profitto e dalla sostenibilità economica [25].

In questo contesto, la disponibilità terapeutica non dipende soltanto dalle necessità dei pazienti, ma anche da scelte commerciali prese sulla base della domanda, dei costi di produzione e dei margini di guadagno. Pertanto, è il mercato a determinare in larga misura quali farmaci vengono prodotti e distribuiti, privilegiando quelli ad alta redditività o destinati a patologie diffuse, a discapito dei trattamenti per malattie rare o che affliggono una percentuale minore della popolazione [26].

Uno degli effetti più evidenti di questo meccanismo, è rappresentato proprio dall'irreperibilità di alcuni farmaci. Le carenze di medicinali industriali hanno un impatto particolarmente rilevante in ambito pediatrico e geriatrico, due popolazioni clinicamente fragili che presentano già di base esigenze terapeutiche specifiche spesso non coperte dai medicinali industriali in commercio.

Come riportato da Huss e altri autori, in uno studio pubblicato nel 2023 dal *Journal of Pediatrics* [27], le società pediatriche europee hanno evidenziato come la frequenza e la durata delle carenze di farmaci destinati ai bambini siano in costante aumento, con particolare urgenza per antibiotici, antiepilettici, corticosteroidi e analgesici. Gli autori sottolineano che la scarsità di formulazioni specifiche per l'età pediatrica, è dovuta soprattutto al disinteresse nella ricerca e nello sviluppo da parte delle industrie farmaceutiche nel mercato dei farmaci pediatrici, perché considerato meno profittevole, rispetto alle formulazioni per adulti.

Per di più, a questi fattori si aggiungono difficoltà legate alla sperimentazione clinica, che rendono gli studi sui pazienti pediatrici molto lunghi e costosi. Infatti, la necessità di sviluppare formulazioni specifiche in base al peso, all'età e alla modalità di somministrazione, nonché la fragilità dei pazienti e le implicazioni etiche, riducono ulteriormente l'attrattiva economica per le aziende [27].

Situazioni analoghe si riscontrano anche nella popolazione geriatrica, per la quale la maggior parte dei medicinali industriali non è progettata tenendo conto delle specifiche esigenze farmacocinetiche e farmacodinamiche e la disponibilità di formulazioni idonee risulta ancora insufficiente. Infatti, le difficoltà di deglutizione, la ridotta funzionalità epatica e renale o altre alterazioni metaboliche rendono spesso inadeguate le formulazioni solide orali, come compresse o capsule rigide, che costituiscono la gran parte dei medicinali industriali [28].

Entrambi i casi mostrano chiaramente come il mercato farmaceutico, pur essendo motore di innovazione, possa al tempo stesso condizionare in modo sfavorevole la disponibilità terapeutica, escludendo intere categorie di pazienti dalle opportunità di trattamento e evidenziando l'importanza del ricorso a una medicina personalizzata.

CAPITOLO 3

LA RISPOSTA DELLA GALENICA

3.1 - La galenica come strumento di personalizzazione e continuità terapeutica

Negli ultimi decenni i medicinali industriali hanno rappresentato la soluzione principale nella prassi clinica, grazie ai numerosi vantaggi che offrono, fra cui elevati standard di qualità, sicurezza, uniformità e accessibilità su larga scala. Tuttavia, come discusso nel capitolo precedente, questo approccio produttivo industriale, concepito per realizzare farmaci "uguali per tutti", mostra dei limiti concreti nella capacità di rispondere alle esigenze individuali dei pazienti, soprattutto in contesti caratterizzati da elevata variabilità clinica.

Da un lato, la scarsa personalizzazione dei farmaci industriali lascia scoperte le necessità delle categorie fragili, come bambini, anziani, persone allergiche o intolleranti ad alcuni eccipienti, e non permette di scegliere il dosaggio o la forma farmaceutica, riducendo così le opzioni disponibili per questi gruppi di pazienti. Questi aspetti possono tradursi in una ridotta aderenza terapeutica, in una minore efficacia clinica o nella comparsa di effetti indesiderati, dovuti alla difficoltà di assumere un farmaco non adeguato al proprio profilo clinico.

Dall'altro lato, la crescente frequenza delle carenze di medicinali industriali rallenta l'accesso alle cure e, nei casi più critici, può determinare un mancato trattamento. Le cause di tali carenze, riconducibili a dinamiche produttive, distributive e regolatorie, mettono in luce la vulnerabilità di un sistema dipendente dalle logiche di mercato e dal profitto economico.

Pertanto, in questo contesto, la galenica diventa uno strumento capace di restituire centralità al paziente. Le preparazioni galeniche permettono infatti di modulare con precisione il dosaggio, adattare la forma farmaceutica, escludere eccipienti problematici o combinare più principi attivi in un'unica formulazione, proponendo così terapie realmente personalizzate, costruite sulle esigenze dei pazienti [29].

Tuttavia, la galenica moderna non rappresenta un semplice ritorno a una pratica tradizionale, ma l'evoluzione di una disciplina antica inserita oggi in un contesto normativo rigoroso e

tecnologicamente avanzato. Grazie a strumenti adeguati, procedure standardizzate e controlli di qualità precisi, il farmacista è in grado di allestire preparazioni sicure, efficaci e riproducibili, mantenendo al contempo stesso un elevato livello di personalizzazione. Questo equilibrio tra personalizzazione e rigore normativo costituisce uno dei punti di forza della galenica contemporanea [29].

Inoltre, la galenica assume un ruolo complementare molto importante all'interno dell'assistenza sanitaria. In tale prospettiva, la galenica non si configura come un'alternativa alla produzione industriale, ma come una risorsa strategica per i sistemi sanitari, capace di coniugare personalizzazione, continuità terapeutica e accesso alle cure. Oltre a rispondere a esigenze individuali, la galenica svolge infatti un ruolo fondamentale nel colmare carenze terapeutiche e nell'offrire soluzioni laddove il mercato industriale non è in grado di soddisfare richieste cliniche specifiche [30].

Un aspetto che ha messo in evidenza il valore della galenica come strumento di continuità terapeutica è emerso nel contesto emergenziale determinato dalla pandemia da COVID-19. Come riportato in uno studio pubblicato dal *Journal of Pharmacy Practice*, durante questa fase critica, il laboratorio galenico è risultato decisivo nel garantire l'accesso alle cure, compensando le improvvise carenze di medicinali industriali e rispondendo a nuovi bisogni clinici. Le interruzioni delle catene di approvvigionamento e l'aumento repentino della domanda hanno infatti compromesso la disponibilità di numerosi farmaci essenziali. In questo scenario, la galenica si è dimostrata una risorsa flessibile e tempestiva, capace di assicurare la continuità assistenziale attraverso la preparazione di formulazioni equivalenti, l'adattamento dei dosaggi e la realizzazione di forme farmaceutiche idonee a contesti clinici complessi [31]. L'esperienza della pandemia ha così messo in luce come il laboratorio galenico non sia soltanto un supporto alla personalizzazione della terapia, ma costituisca una componente strategica del sistema sanitario, in grado di intervenire anche in situazioni di emergenza, garantendo la continuità dell'assistenza farmaceutica [30].

Il ruolo della galenica nel garantire la continuità terapeutica in caso di carenze dei medicinali industriali è stato riconosciuto anche a livello istituzionale. L'AIFA, in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, ha pubblicato l'opuscolo informativo "*Non si trova – Carenze e indisponibilità di farmaci"*, realizzato con il contributo delle principali associazioni di categoria di medici e farmacisti, tra cui la Società Italiana Farmacisti Preparatori (SIFAP) e la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO). Nell'ambito di

questa iniziativa sono state elaborate specifiche istruzioni operative, approvate da SIFAP e SIFO, che definiscono le modalità di allestimento di preparazioni magistrali in caso di indisponibilità del farmaco industriale. La documentazione, in una sezione intitolata "*L'importanza dell'attività galenica*", sottolinea come il medico possa ricorrere alla prescrizione di un galenico per compensare la carenza di un farmaco, a condizione che il principio attivo sia descritto nelle Farmacopee dei Paesi dell'Unione Europea o contenuto in medicinali industriali autorizzati, escludendo in ogni caso sostanze la cui autorizzazione sia stata revocata per motivi di sicurezza, come previsto dall'articolo 5 della legge 94/1998. Tali preparazioni, viene riportato, devono chiaramente essere realizzate nel laboratorio della farmacia, nel pieno rispetto delle Norme di Buona Preparazione [32].

3.2 - Il contributo della galenica nel miglioramento dell'aderenza terapeutica

L'aderenza alla terapia farmacologica può essere definita come la partecipazione attiva, cooperativa e volontaria del paziente nel seguire le indicazioni fornite da un operatore sanitario riguardo al trattamento prescritto. Tale comportamento si sviluppa in tre momenti fondamentali: l'avvio della terapia, che coincide con l'assunzione della prima dose; l'attuazione, intesa come il grado di rispetto del regime posologico nel tempo; e la persistenza, che rappresenta la durata del trattamento fino alla sua eventuale interruzione [33].

L'aderenza alla terapia rappresenta uno dei fattori determinanti dell'efficacia clinica. In molti casi, la mancata assunzione di un farmaco secondo prescrizione medica non è frutto di negligenza da parte del paziente, bensì una scelta razionale, spesso legata a problemi pratici, sensoriali o psicologici. Numerosi pazienti infatti incontrano difficoltà nell'assunzione dei farmaci a causa delle modalità con cui vengono prodotti, in particolare nel caso delle forme solide orali come compresse e capsule, che rappresentano la maggior parte dell'offerta disponibile in commercio e risultano spesso difficili da deglutire. A ciò si aggiungono le esigenze di soggetti affetti da disfagia o condizioni cliniche che rendono necessarie vie di somministrazione alternative rispetto a quelle standard. La non aderenza rappresenta quindi un problema multifattoriale, spesso legato alle caratteristiche del medicinale [34].

In uno studio pubblicato da Carvalho et al. viene sottolineato come in ambito pediatrico, l'aderenza sia frequentemente compromessa dall'impossibilità di assumere formulazioni

solide, nonché dalla sensibilità al gusto e all'odore dei medicinali, aspetti che, possono portare al rifiuto del trattamento, o a una somministrazione irregolare delle dosi con una conseguente riduzione dell'efficacia terapeutica. Anche per genitori e tutori la gestione della terapia può risultare complessa. La personalizzazione della forma farmaceutica risulta dunque cruciale per garantire l'efficacia della terapia pediatrica. [34]

In ambito geriatrico, la non aderenza è aggravata da problematiche fisiche, cognitive ed emotive, oltre alla natura spesso cronica delle patologie trattate. Il mancato rispetto della terapia può essere erroneamente interpretato come inefficacia del farmaco, portando ad aumenti posologici non necessari, a un incremento dei rischi clinici e dei costi sanitari. Alla luce dell'invecchiamento progressivo della popolazione e dell'aumento dell'aspettativa di vita, il miglioramento dell'aderenza terapeutica rappresenta un'altra delle priorità per i sistemi sanitari contemporanei [34].

In tutti questi casi, la preparazione di un farmaco specifico per il paziente può essere la soluzione per migliorare l'aderenza al trattamento.

Product-Related Characteristics	Examples
Route of administration	Oral, inhalation, rectal, vaginal, dermal, parenteral
Product strength concentration	
Type of dosage form	Tablet, oral solution, ointment
Site of dermal application	Arm, feet, back
Appearance	Product size, shape, colour, embossing
Swallowability	Related to tablet size, shape, coating/waxing, liquid viscosity, mouth feel, Taste
Dose to therapeutic effect	Number of tablets, total volume of liquid
Dosing regimen	Dosing frequency, duration of treatment
Packaging	Inner/outer, labelling
Container closure system	
Dosing and administration devices	Syringes, applicator
Any handlings to be conducted prior to use	Opening capsules, measuring liquids, mixing
Instructions for use	Complexity
Caregiver assistance	Injections

Figura 3. *Caratteristiche del prodotto rilevanti per un approccio terapeutico incentrato sul paziente* [35]

Come riportato nella Figura 3, uno dei principali contributi della galenica riguarda la possibilità di personalizzare il dosaggio dei medicinali, superando il limite delle dosi standardizzate dei prodotti industriali e consentendo la preparazione di formulazioni adattate al peso, all'età, alle condizioni cliniche e alle esigenze specifiche del paziente, garantendo così una terapia adatta e sicura. Oltre alla personalizzazione del dosaggio, la galenica consente di intervenire su numerose caratteristiche del prodotto che influenzano l'accettabilità del farmaco, tra cui la via di somministrazione, la forma farmaceutica, l'aspetto o il gusto. Attraverso la preparazione galenica è possibile realizzare preparazioni solide, liquide o semisolide adeguate alle capacità del paziente, migliorare l'accettabilità mediante formulazioni orali aromatizzate, particolarmente utili in età pediatrica, e facilitare la somministrazione nei pazienti disfagici grazie a sospensioni a viscosità controllata, più facilmente deglutibili e meglio tollerate. Un ulteriore aspetto rilevante riguarda la semplificazione delle modalità di utilizzo del medicinale. Nei contesti pediatrici e geriatrici, l'aderenza dipende spesso dal carico assistenziale sul caregiver, che può essere alleggerito attraverso preparazioni più semplici da somministrare, un confezionamento adeguato e l'impiego di dispositivi di somministrazione idonei [35].

La possibilità di scegliere e adattare la forma farmaceutica consente di ottimizzare la biodisponibilità, la tollerabilità e l'accettabilità della terapia, riducendo il rischio di abbandono del trattamento e migliorando la qualità della terapia [34].

Infine, il coinvolgimento attivo del paziente nel processo decisionale terapeutico, favorito anche dal contatto diretto con il farmacista preparatore, contribuisce a rafforzare la fiducia nel trattamento e a migliorare l'aderenza. Un aspetto fondamentale del rapporto con il paziente è l'educazione alla terapia, attraverso la spiegazione delle modalità di assunzione e la possibilità di chiarire eventuali dubbi, che agevolano in modo significativo la continuità e la correttezza dell'assunzione del farmaco. In questo senso, la maggiore partecipazione del paziente nella personalizzazione del trattamento, può rappresentare un rinforzo positivo sin dalle fasi iniziali e aumentare la fiducia nell'efficacia di una terapia costruita sulle proprie esigenze [36].

3.3 - Il quadro normativo della galenica

L'attività di preparazione galenica, pur essendo configurata come una risposta personalizzata alle esigenze terapeutiche dei pazienti, è inserita all'interno di un quadro normativo rigoroso e ben definito. Le preparazioni galeniche allestite in farmacia devono infatti essere realizzate nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NBP) [8], che costituiscono il riferimento fondamentale per garantire qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale preparato in farmacia. In Italia, tali norme sono contenute nella Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (FU), che rappresenta lo strumento normativo e tecnico vincolante per l'esercizio della galenica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la Farmacopea come "*la norma farmaceutica obbligatoria destinata ad assicurare, in una determinata entità politica, l'uniformità dell'origine, della qualità, della composizione e della concentrazione dei medicamenti*" [37].

Si tratta dunque di un testo ufficiale avente valore legale, emanato in Italia dal Ministero della Salute, che raccoglie disposizioni, standard qualitativi e indicazioni operative relative ai medicinali, alle sostanze farmaceutiche e alle preparazioni allestite in farmacia. In base a quanto stabilito dall'art. 123 del Testo Unico delle Leggi Sanitarie (R.D. 27 luglio 1934, n. 1265) [5], la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana deve essere obbligatoriamente presente in farmacia ed essere ostensibile al pubblico, a conferma del suo ruolo di riferimento normativo per l'esercizio della professione farmaceutica. Lo stesso testo normativo, all'art. 124 [5], stabilisce inoltre che la Farmacopea debba essere revisionata periodicamente ogni cinque anni.

Attualmente è in vigore la XII edizione della Farmacopea Ufficiale, entrata in applicazione nel 2018 e successivamente aggiornata mediante decreti ministeriali e supplementi ufficiali. A partire da tale edizione, gli aggiornamenti e le integrazioni possono essere consultati anche in formato elettronico, come previsto dalla normativa vigente [6].

La Farmacopea Ufficiale inoltre recepisce integralmente la Farmacopea Europea [38], pubblicata in lingua inglese e francese, garantendo così l'armonizzazione degli standard di qualità e sicurezza dei medicinali a livello comunitario.

Dal punto di vista strutturale, la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana si articola in diverse sezioni. In particolare, la Farmacopea comprende una parte dedicata ai capitoli

generali, che raccolgono prescrizioni di carattere generale, metodi di analisi fisici, chimici e biologici, saggi di identificazione e di purezza, indicazioni sui materiali utilizzati per la fabbricazione dei contenitori e sui reattivi, nonché altri argomenti di interesse generale per la pratica farmaceutica. A questi si affianca la sezione delle monografie, che include monografie generali e specifiche relative alle forme farmaceutiche, alle materie prime, alle preparazioni farmaceutiche e omeopatiche, fornendo per ciascuna requisiti di qualità, metodi di controllo e criteri di accettabilità [6].

All'interno della Farmacopea, troviamo poi la sezione delle Tabelle, che rappresenta uno strumento fondamentale, in quanto guidano il farmacista nell'esercizio dell'attività professionale, permettendo di operare in modo corretto e conforme alla normativa vigente. In ambito galenico, la loro consultazione è indispensabile per assicurare che le preparazioni, le attività svolte o le strumentazioni rispettino i requisiti di sicurezza e qualità richiesti.

Ad esempio, la Tabella n. 6 riguarda gli apparecchi e gli utensili obbligatori in farmacia, precisando che, oltre alle attrezzature elencate, è necessario disporre di tutti i materiali, strumenti, prodotti e reattivi adeguati al numero e alla tipologia delle preparazioni abitualmente eseguite, nonché di idonee apparecchiature per il controllo di qualità, da effettuarsi secondo le indicazioni della Farmacopea. La Tabella stabilisce inoltre requisiti specifici per le farmacie che allestiscono particolari forme farmaceutiche, prevedendo strumentazioni obbligatorie aggiuntive per la preparazione di estratti, capsule, compresse, supposte e ovuli, in particolare per le preparazioni sterili e iniettabili, per le quali sono richiesti materiali e attrezzature specifiche per la loro esecuzione. Inoltre, la Tabella n. 8, riporta le dosi massime dei medicinali per l'adulto oltre le quali il farmacista non può procedere alla spedizione della ricetta, salvo specifica dichiarazione del medico. Questa Tabella in particolare ha una funzione fondamentale nel tutelare la sicurezza dei pazienti, in quanto contribuisce a ridurre errori di dosaggio durante l'allestimento delle preparazioni [6].

Proseguendo nell'articolata struttura della Farmacopea Ufficiale, un ruolo di particolare rilievo è svolto dalla sezione dedicata alle Norme di Buona Preparazione (NBP), che costituiscono il riferimento normativo principale per l'allestimento dei medicinali in farmacia e hanno lo scopo di garantire la qualità del preparato come presupposto essenziale per la sua efficacia e sicurezza [8].

Quanto al campo di applicazione, le NBP della FU XII si riferiscono alle preparazioni magistrali e officinali eseguite in farmacia, sia nelle farmacie aperte al pubblico, sia in

ambito ospedaliero. Inoltre, la farmacia che allestisce preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili può discostarsi in parte da quanto previsto, a condizione che sia comunque in grado di mantenere l'intero processo sotto controllo e tale conformità sia dimostrabile attraverso un'adeguata documentazione [8].

Accanto alle NBP integrali, l'ordinamento prevede le Norme di Buona Preparazione semplificate, introdotte con il Decreto Ministeriale 18 novembre 2003 [39], per consentire l'allestimento delle preparazioni galeniche qualora non sia possibile applicare integralmente le NBP della Farmacopea. Le NBP semplificate si applicano alle farmacie aperte al pubblico, pubbliche e private, e alle farmacie ospedaliere che allestiscono preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili, consentendo una parziale deroga alle prescrizioni delle NBP integrali. Il decreto esclude l'applicazione delle NBP semplificate a preparazioni che comportano un rischio elevato, come i preparati tossici, antitumorali e radiofarmaci, che devono essere manipolati in ambienti dotati di apposite cappe biologiche di sicurezza, e per i quali rimane obbligatorio il rispetto delle NBP integrali della Farmacopea. Le NBP semplificate mantengono dunque i principi fondamentali della buona preparazione e rappresentano una soluzione tra l'esigenza di garantire elevati standard di qualità e sicurezza e la possibilità, per le farmacie che non hanno un laboratorio separato o separabile, di continuare a svolgere l'attività galenica in modo conforme e responsabile.

In generale le norme di buona preparazione disciplinano l'intero processo di preparazione dei medicinali galenici, ponendo l'attenzione su aspetti fondamentali quali l'organizzazione del laboratorio, la qualificazione del personale, l'idoneità dei locali e delle attrezzature, la gestione delle materie prime, le procedure di preparazione, il controllo di qualità, la documentazione e la tracciabilità delle operazioni svolte. In questo senso, le NBP non si limitano a fornire indicazioni pratiche, ma definiscono un vero e proprio sistema di qualità applicato al laboratorio galenico [8].

Un primo ambito di applicazione delle NBP riguarda l'organizzazione e la gestione del laboratorio. Le norme stabiliscono requisiti precisi per l'idoneità dei locali, che devono essere separati dalle aree di vendita, mantenuti in condizioni igieniche controllate e progettati in modo da ridurre il rischio di contaminazioni crociate. Nel caso in cui i locali non siano separati o separabili le preparazioni devono essere allestite durante l'orario di chiusura tranne in caso di urgenza nel quale la preparazione dei medicinali può avvenire durante l'apertura della farmacia [39]. Analogamente, le attrezzature impiegate nella preparazione

devono essere idonee allo scopo, sottoposte a regolare manutenzione, pulizia e verifiche periodiche di funzionamento e taratura, così da garantire l'affidabilità delle operazioni eseguite [8].

Un altro aspetto centrale delle NBP è rappresentato dalla gestione delle materie prime. La scelta di principi attivi, eccipienti e solventi deve basarsi sulla "conoscenza della qualità", intesa come conformità alle specifiche riportate nelle monografie della Farmacopea vigente o di una delle Farmacopee degli Stati membri dell'Unione Europea, oppure in assenza di una monografia specifica, il riferimento è rappresentato dalle specifiche del produttore. In ogni caso, tutte le materie prime devono soddisfare i requisiti della monografia generale della Farmacopea "*Sostanze per uso farmaceutico*", essere accompagnate da adeguata documentazione, utilizzate entro il periodo di validità indicato e conservate secondo le modalità previste dal produttore, al fine di preservarne stabilità e integrità [8].

Per quanto riguarda le procedure operative, le NBP impongono l'adozione di metodiche standardizzate e riproducibili, nonché l'esecuzione di controlli di qualità, che includono verifiche dell'aspetto, del confezionamento, della corretta compilazione dell'etichetta e altri controlli adeguati al tipo di preparazione allestita, con lo scopo di ridurre il rischio di errori e di garantire la conformità del preparato alle specifiche di qualità previste [8].

Particolare importanza è attribuita alla documentazione, elemento essenziale del sistema di qualità delineato dalle NBP. Ogni preparazione deve essere tracciabile attraverso documenti che consentano di ricostruire l'intero processo produttivo, dalle materie prime impiegate alle modalità di allestimento, fino alla consegna del medicinale al paziente. Questa tracciabilità non solo rappresenta uno strumento di tutela per il paziente, ma costituisce anche una garanzia di responsabilità professionale per il farmacista [8].

Nel loro complesso, le Norme di Buona Preparazione rendono l'attività galenica un processo regolato e strutturato, garantendo elevati standard di qualità e sicurezza. Esse permettono al farmacista di coniugare la personalizzazione della terapia con il rispetto della normativa, assicurando preparazioni affidabili e controllate.

Un ulteriore riferimento normativo per l'allestimento dei preparati magistrali è rappresentato dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94 [18], che stabilisce i criteri entro i quali il medico può ricorrere alla prescrizione di un preparato magistrale. In particolare, la norma consente la prescrizione esclusivamente di preparazioni a base di principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione Europea oppure contenuti in medicinali industriali

autorizzati all'immissione in commercio in Italia o in altri Stati membri. La legge prevede inoltre la possibilità di prescrivere preparazioni magistrali contenenti principi attivi presenti in prodotti non farmaceutici regolarmente in commercio nei Paesi dell'Unione Europea, purché destinati all'uso orale o, nel caso di uso esterno, contenuti in prodotti cosmetici autorizzati. Oltre a ciò, è consentita la possibilità di prescrivere preparazioni magistrali a base di principi attivi presenti in medicinali industriali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non legati alla sicurezza del principio attivo. In tali situazioni il ricorso alla preparazione magistrale deve essere motivato da esigenze cliniche particolari e specificato dal medico sulla ricetta, dopo aver ottenuto il consenso del paziente al trattamento.

La legge 94/1998 definisce inoltre la responsabilità del farmacista nel garantire la tracciabilità delle ricette mediante la conservazione e la trasmissione mensile all'unità sanitaria locale o all'azienda ospedaliera, che procederanno all'inoltro al Ministero della Salute per le opportune verifiche [18].

Nel suo complesso, il quadro normativo evidenzia come la galenica sia inserita in un sistema normativo rigoroso e articolato, che fornisce un riferimento per la valutazione da parte delle autorità sanitarie e tutela le responsabilità professionali del farmacista e del medico prescrittore. In questo contesto, il sistema qualitativo imposto dalle NBP svolge un ruolo centrale nel garantire il controllo dei processi di preparazione. La definizione di procedure chiare, documentate e riproducibili assicura che ogni preparazione galenica venga realizzata secondo criteri standardizzati e verificabili, riducendo il rischio di errori e garantendo la sicurezza del paziente.

CAPITOLO 4

APPLICAZIONE DELLA GALENICA IN SPECIFICHE CATEGORIE DI PAZIENTI

4.1 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti pediatrici

La popolazione pediatrica comprende soggetti appartenenti a età differenti, ognuna delle quali presenta esigenze terapeutiche individuali legate ai processi di crescita e maturazione [34]. A tal proposito, l'Organizzazione Mondiale della Sanità propone una classificazione basata sull'età e sullo stadio di sviluppo fisiologico, distinguendo i neonati pretermine con età gestazionale inferiore a 38 settimane, i neonati dalla nascita ai 30 giorni di vita, i lattanti da 1 mese a 2 anni, i bambini piccoli da 2 a 6 anni, i bambini da 6 a 12 anni e gli adolescenti da 12 a 18 anni [40]. Ciascuna di queste fasce presenta caratteristiche specifiche, che tendono man mano ad allinearsi a quelle dell'adulto con l'avanzare dell'età.

Le differenze tra pazienti pediatrici e adulti non si limitano ad aspetti come l'altezza e il peso, ma coinvolgono anche la fisiologia. Parametri come il flusso sanguigno, la permeabilità intestinale, la maturazione epatica e renale e i meccanismi metabolici variano ampiamente nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza, influenzando in modo diretto la farmacocinetica e la farmacodinamica dei medicinali. Tuttavia, gli studi di farmacocinetica e biodisponibilità sono ancora limitati per questa popolazione, con una conseguente carenza di dati scientifici che si traduce spesso in un aumentato rischio di sovradosaggio, nell'inefficacia terapeutica o nella ridotta aderenza al trattamento [41].

Lo scenario risulta ulteriormente complesso se si considera che molte condizioni patologiche sono peculiari dell'età pediatrica. Un esempio è rappresentato dalle convulsioni febbrili, che interessano bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni e richiedono formulazioni e modalità di somministrazione adattate a questa fascia di età [41].

Alla luce di queste criticità, alcuni aspetti risultano fondamentali nella valutazione di un medicinale pediatrico, tra cui il dosaggio, la forma farmaceutica, le caratteristiche organolettiche e la scelta stessa del principio attivo.

In pediatria, il dosaggio farmacologico in genere viene calcolato in base all'età, al peso corporeo (mg/kg) o alla superficie corporea (mg/m²), rendendo evidente come i dosaggi standardizzati, prevalentemente concepiti per la popolazione adulta, risultino spesso inadeguati [34]. Questo problema è strettamente correlato alla carenza di studi clinici condotti nella popolazione pediatrica. Considerazioni di natura etica e pratica possono infatti limitare la sperimentazione dei medicinali nei bambini, determinando per numerosi farmaci una documentazione limitata o assente in termini di efficacia, sicurezza e posologia. Di conseguenza, in pediatria è frequente il ricorso all'uso off-label dei medicinali, ovvero al loro impiego al di fuori delle condizioni autorizzate nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio. Tale pratica, sebbene spesso necessaria, è associata a un aumento del rischio di reazioni avverse, in particolare nei neonati e nei lattanti, che rappresentano la fascia più vulnerabile [42]. Pertanto, l'accesso a formulazioni e dosaggi appropriati all'età rappresenta un requisito essenziale per garantire trattamenti sicuri ed efficaci nei bambini [34].

Anche la scelta della forma farmaceutica assume un ruolo centrale. Nei neonati e nei lattanti sono preferibili forme liquide orali o mini-compresse a rapida dissoluzione con diametro di circa 2 mm. Nei bambini piccoli, a partire dai 6 mesi, possono essere utilizzate anche polveri orali, granuli o mini-compresse a rilascio immediato somministrabili con alimenti morbidi o semisolidi, mentre le mini-compresse con diametro di 4 mm risultano adatte a bambini di età superiore a un anno. In età scolare e adolescenziale, invece, compresse e capsule possono risultare più accettate rispetto ad altre forme orali solide, grazie a una somministrazione più rapida. Al contrario, le compresse di dimensioni convenzionali, sia a rilascio immediato sia modificato, non sono considerate idonee nei bambini più piccoli, che sviluppano la capacità di deglutizione solo tra i 3 e i 6 anni. [41].

Oltre alla forma farmaceutica, anche le proprietà organolettiche del medicinale, quali gusto, odore, consistenza e aspetto visivo, influenzano in modo significativo l'aderenza alla terapia. Un sapore sgradevole o un aspetto poco accettabile possono determinare il rifiuto del trattamento, mentre al contrario un design eccessivamente attrattivo potrebbe favorire un uso improprio del medicinale [41].

Infine, particolare attenzione deve essere riservata alla selezione del principio attivo, dei suoi sali e degli eccipienti. Infatti, il loro profilo di sicurezza non può essere automaticamente estrapolato dalla popolazione adulta, poiché l'immaturità degli organi e dei sistemi nei

bambini può determinare effetti tossici, come nel caso dell'alcol etilico, reazioni avverse o fenomeni di sensibilizzazione anche per sostanze considerate sicure negli adulti [35].

La progettazione di un medicinale pediatrico, dunque, richiede una valutazione multifattoriale che tenga conto dell'età del paziente, della fisiologia dello sviluppo, delle caratteristiche delle patologie pediatriche, della via di somministrazione e del contesto di utilizzo, sia ospedaliero sia domiciliare. Infatti, anche il coinvolgimento dei caregiver è determinante per garantire una corretta somministrazione del farmaco e la riuscita del trattamento [41].

Perciò, la galenica risulta fondamentale nel convogliare tutti questi aspetti in soluzioni terapeutiche personalizzate. Considerando tutti gli aspetti menzionati, è possibile delineare un profilo ideale per i prodotti farmaceutici pediatrici [35].

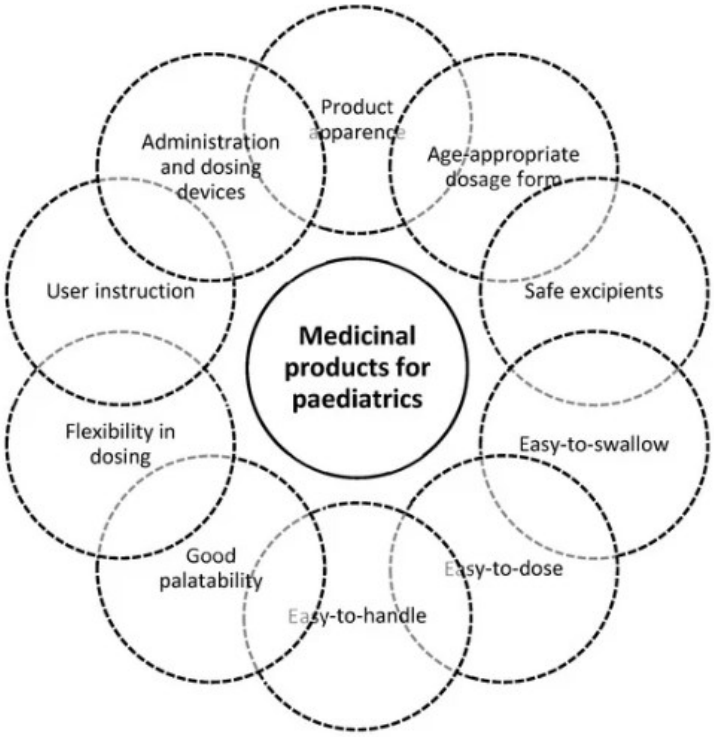


***Figura 4**. Definizione delle caratteristiche target di un medicinale per l'impiego in età pediatrica [35]*

La Figura 4 sintetizza i principali elementi che concorrono alla progettazione e all'impiego di medicinali destinati alla popolazione pediatrica. I fattori includono l'appropriatezza del dosaggio e della forma farmaceutica rispetto all'età, la sicurezza degli eccipienti, la facilità di deglutizione e di manipolazione, nonché la presenza di dispositivi di somministrazione

adeguati e la chiarezza delle istruzioni per l'uso, che risultano essenziali per i caregiver nel garantire una corretta assunzione del farmaco. La figura evidenzia inoltre l'importanza delle caratteristiche organolettiche del prodotto, come la palatabilità e l'aspetto, che incidono direttamente sull'accettabilità del medicinale da parte del bambino.

L'importanza delle formulazioni galeniche in ambito pediatrico emerge anche in uno studio condotto da Burlo et al., volto a indagare le conoscenze dei pediatri in merito alla galenica. Dallo studio è emerso che la richiesta di preparazioni personalizzate riguarda principalmente classi di farmaci di uso frequente in età pediatrica. In particolare, sono stati citati antibiotici, quali la fosfomicina a dosaggio pediatrico e la clindamicina, farmaci antiepilettici, come il diazepam in formulazione endorettale, frequentemente utilizzato nella gestione delle crisi convulsive in età pediatrica, gli inibitori di pompa protonica e gli immunosoppressori, come il sirolimus per uso topico, impiegato in specifiche condizioni dermatologiche pediatriche [43].

4.1.1 - Allestimento galenico di diazepam per uso rettale

Come discusso in precedenza, il sito della SIFAP, in collaborazione con SIFO, ha disposto istruzioni operative per l'allestimento di preparazioni magistrali, in caso di carenza del medicinale industriale. Tra i materiali pubblicati, figurano le istruzioni per la preparazione di diazepam per uso rettale. Infatti, in seguito alla carenza nazionale del medicinale industriale Micropam®, documentata a partire dal 2020, si è resa necessaria la ricerca di soluzioni alternative per garantire la continuità assistenziale, sia in ambito ospedaliero che domiciliare [44].

Il diazepam è un principio attivo di primaria importanza in pediatria, utilizzato come antiepilettico per il trattamento delle crisi convulsive acute, incluse le convulsioni febbrili. La formulazione rettale consente una somministrazione rapida ed efficace anche in assenza di accesso venoso e risulta facile da usare anche da parte di caregiver non sanitari. Nel documento sono descritte sei formulazioni provenienti dalla letteratura, che prevedono l'allestimento di soluzioni o gel da confezionare in microclismi monodose in polietilene a bassa densità, analoghi a quelli del prodotto industriale. Sono riportate in seguito alcune delle formulazioni per le quali sono disponibili informazioni relative alla stabilità, in quanto trattandosi di un medicinale emergenziale, dovrebbe garantire un periodo di validità minimo pari a 1-2 mesi [44].

- **Formulazione A (soluzione/gel)**

Diazepam	5 mg [*1,67 mg/ml*]
Clisma base Manzoni (Farmalabor) *	q.b. a 3 ml

* Composizione qualitativa: acqua preservata, glicole propilenico, PEG 400, idrossietilcellulosa (HEC).

***Figura 5**. Formulazione galenica di diazepam per uso rettale (soluzione/gel) e relativa composizione quali-quantitativa [44]*

Una prima formulazione prevede la solubilizzazione di 5 mg di diazepam a temperatura ambiente mediante agitazione magnetica, utilizzando come veicolo una miscela di acqua preservata, glicole propilenico e PEG 400, fino a un volume finale di 3 mL. Per quanto riguarda la stabilità, la formulazione risulta stabile a temperatura ambiente per un periodo di almeno tre mesi, come riportato sulla base di dati di stabilità disponibili in letteratura.

- **Formulazione B (soluzione/gel)**[7]

Diazepam	0,2-0,6 g [2-6 *mg/ml*]
Glicole propilenico	30 g
Etanolo	10 g
Alcol benzilico	1,5 g
Sodio benzoato	0,2 g
Acido benzoico	0,1 g
Agente gelificante (opzionale) *	q.b.
Acqua depurata	q.b. a 100 ml

* Nel lavoro di riferimento è indicata idrossipropilmetilcellulosa E5 (HPMC-E5) al 15% (m/v).

***Figura 6.** Formulazione galenica di diazepam per uso rettale (soluzione/gel) e relativa composizione quali-quantitativa [44]*

La Figura 6 mostra un secondo esempio di formulazione galenica di diazepam per uso rettale, caratterizzata da una concentrazione variabile del principio attivo compresa tra 2 e 6 mg/mL, che consente una certa flessibilità posologica. L'allestimento prevede inizialmente la preparazione della miscela di co-solventi e conservanti, nella quale viene solubilizzato il diazepam. A questo punto può essere aggiunto l'eventuale agente gelificante che permette di ottenere una consistenza semisolida idonea alla somministrazione rettale. Successivamente, viene aggiunta gradualmente l'acqua nella quale è stato disciolto il sodio benzoato, fino a

volume. Qualora venga impiegato un agente gelificante, il preparato viene lasciato a riposo fino alla completa formazione del gel. Per quanto riguarda la stabilità, la formulazione risulta stabile fino a quattro mesi a 26 °C, se conservata in contenitori di polietilene dotati di applicatore per la somministrazione rettale e mantenuta al riparo dalla luce.

- **Formulazione F (soluzione)**

Diazepam fiale 10 mg/2ml	1 ml [per ottenere una soluzione 5mg/2,5ml] opp. 2 ml [per ottenere una soluzione 10mg/2,5ml]
Glicole propilenico	q.b. a 2,5 ml

***Figura** 7. Formulazione galenica di diazepam per uso rettale (soluzione) e relativa composizione quali-quantitativa [44]*

Una terza formulazione galenica di diazepam, riportata nella figura 7 viene allestita come soluzione, ottenuta a partire da fiale iniettabili da 1 mL o 2 mL di diazepam, solubilizzate con glicole propilenico fino a un volume finale di 2,5 mL. La preparazione consente di ottenere due dosaggi, rispettivamente pari a 5 mg/2,5 mL oppure 10 mg/2,5 mL. Per quanto riguarda la stabilità, si raccomanda di non superare un periodo di validità di tre mesi dalla data di allestimento.

Per la preparazione, gli autori raccomandano l'impiego della sostanza attiva come tale, al fine di evitare problemi di solubilità e di somministrazione che potrebbero verificarsi con l'utilizzo di forme farmaceutiche solide. Anche la scelta degli eccipienti deve essere attentamente considerata, in quanto ad esempio, eccipienti insolubili comunemente utilizzati come la cellulosa microcristallina, potrebbero determinare l'ostruzione della cannula del microclisma. Anche l'impiego di glicerolo deve essere evitato per la somministrazione rettale, a causa dell'effetto irritante sulla mucosa intestinale.

Particolare attenzione viene rivolta inoltre al confezionamento, all'etichettatura e alla conservazione del preparato. Nel caso delle preparazioni liquide o in gel a base di diazepam, è necessario specificare in etichetta la conservazione a temperatura ambiente, evitando la refrigerazione, poiché il principio attivo potrebbe precipitare e la viscosità del gel potrebbe aumentare, con il rischio di compromettere la corretta somministrazione della dose prescritta. Inoltre, l'etichettatura deve riportare le avvertenze obbligatorie relative alla sicurezza e conformi alla normativa vigente, tra cui l'indicazione "*Tenere fuori dalla portata*

dei bambini", la dicitura "*Soggetto alla disciplina del DPR 309/90, Tabella Medicinali, Sezione E*" e le corrette modalità di smaltimento [44].

4.2 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti geriatrici

Negli ultimi decenni, l'aumento dell'aspettativa di vita nei Paesi sviluppati ha determinato una crescita della popolazione anziana, accompagnata da una maggiore necessità di assistenza e da una nuova organizzazione dell'assistenza sanitaria. Allo stesso tempo, l'introduzione di nuove terapie ha contribuito a ridurre la mortalità per molte patologie e ad aumentare il numero di condizioni cliniche gestibili con trattamenti cronici. Di conseguenza, una quota sempre maggiore di pazienti geriatrici assume quotidianamente più farmaci, associati in politerapie [35].

Con l'avanzare dell'età si verificano, in misura variabile da persona a persona, numerosi cambiamenti fisiologici, cognitivi e patologici che possono influenzare l'utilizzo e l'efficacia dei farmaci nella popolazione anziana. La natura e l'entità di tali cambiamenti non dipendono solo dall'età cronologica, ma anche da fattori individuali come il patrimonio genetico, il grado di mobilità, l'attività fisica, le relazioni sociali, lo stato nutrizionale e il mantenimento delle funzioni cognitive [45].

Tra le principali modificazioni fisiologiche associate all'invecchiamento rientrano la ridotta funzionalità epatica e renale, la diminuzione dello svuotamento gastrico e della peristalsi intestinale, che possono determinare variazioni nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci. Altri cambiamenti riguardano la secchezza delle fauci, la ridotta visibilità delle vene e la diminuzione della capacità polmonare. Queste condizioni possono incidere sull'appropriatezza e l'efficacia delle diverse vie di somministrazione, nonché sulla risposta farmacologica complessiva. Di conseguenza, può rendersi necessario un adattamento della dose, della formulazione, della via di somministrazione e della tempistica di assunzione dei farmaci [45].

A questi aspetti si associa il progressivo declino delle funzioni cognitive, motorie e sensoriali, che si osserva di frequente nei pazienti anziani. Condizioni quali difficoltà di deglutizione, tremore delle mani, perdita di memoria, deficit visivi e uditivi possono compromettere la capacità del paziente di assumere correttamente i medicinali, con ripercussione negative sull'efficacia e sulla sicurezza della terapia [35]. Alcune vie di

somministrazione infatti, come quelle inalatoria, oftalmica o le iniezioni auto-somministrate, richiedono coordinazione, destrezza manuale, capacità visiva e un'adeguata funzione respiratoria, caratteristiche che, come discusso, possono risultare compromesse negli anziani [46].

Un aspetto che risulta rilevante in geriatria è la disfagia, frequente nei pazienti affetti da patologie muscolari o neurologiche degenerative, come il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson, oppure come esito di ictus, tumori orofaringei o traumi del distretto testa-collo. Questa condizione influisce non solo sulla terapia farmacologica, ma anche sull'alimentazione e sull'idratazione, con importanti ripercussioni fisiche, psicologiche e sociali [34].

Un ulteriore elemento da considerare nella gestione del paziente anziano è la multi morbidità, che spesso comporta l'assunzione di numerosi farmaci. La complessità dei regimi terapeutici, legata al numero di somministrazioni giornaliere e alla varietà delle formulazioni, rappresenta una delle principali cause di scarsa aderenza terapeutica negli anziani e contribuisce a limitare l'efficacia dei trattamenti [46].

Inoltre, anche la scelta degli eccipienti deve essere attentamente valutata, poiché sostanze generalmente considerate sicure negli adulti, come alcuni sali di fosfato, possono sovraccaricare la funzione renale già compromessa negli anziani. Allo stesso modo, l'utilizzo di zuccheri nelle formulazioni può essere inappropriato in presenza di patologie metaboliche come il diabete [35].

Infine, il deterioramento funzionale e cognitivo può compromettere la capacità degli anziani di auto-somministrarsi i farmaci, rendendo difficoltose operazioni apparentemente semplici come l'apertura dei contenitori, l'estrazione delle compresse dai blister o il frazionamento delle dosi. Una progettazione adeguata della confezione e dell'etichettatura, con caratteri leggibili, elevato contrasto e layout chiari, risulta fondamentale, non solo per supportare il paziente, ma anche per facilitare il lavoro dei caregiver e ridurre pertanto il rischio di errori terapeutici e migliorare l'aderenza al trattamento [34].

In questo contesto, la progettazione di un medicinale destinato alla popolazione geriatrica deve tenere conto anche delle difficoltà pratiche di somministrazione e dei diversi requisiti di dosaggio e forma farmaceutica. Pertanto, la galenica può contribuire alla semplificazione dei regimi terapeutici nei pazienti anziani.

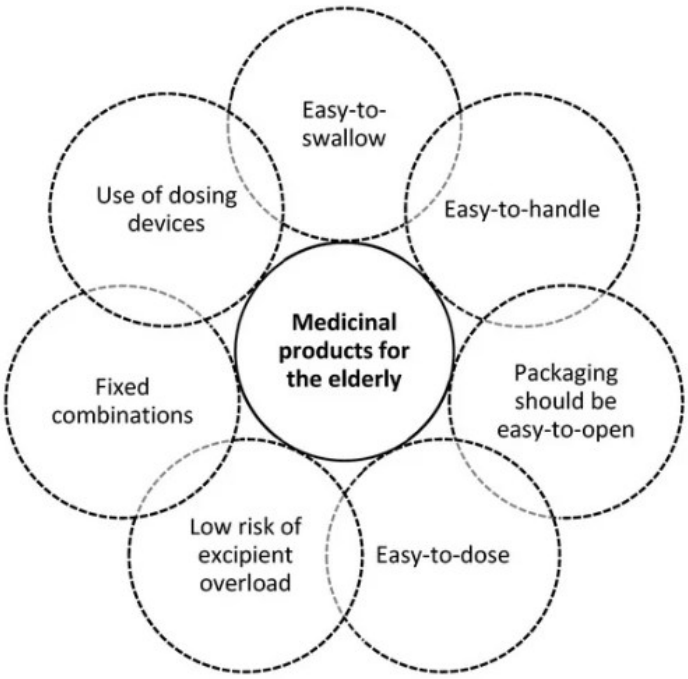


Figura 8. *Definizione delle caratteristiche target di un medicinale per l'impiego in età geriatrica [35]*

La Figura 8 riassume i principali requisiti che un medicinale destinato alla popolazione geriatrica dovrebbe possedere. In particolare, il prodotto dovrebbe essere facile da manipolare e dotato di confezioni facilmente apribili, tenendo conto della ridotta forza manuale e della possibile presenza di tremori o artrite. Inoltre, dovrebbe risultare semplice da dosare, anche grazie all'impiego di dispositivi di somministrazione adeguati, per favorire sia l'autonomia del paziente sia il lavoro dei loro caregiver. La Figura 8 evidenza anche l'importanza di limitare il carico di eccipienti, considerando la frequente compromissione della funzione epatica e renale, e di ricorrere, quando possibile, a combinazioni di farmaci per semplificare la gestione della politerapia. Infine, il medicinale dovrebbe essere facile da deglutire per i pazienti disfagici o con ridotte capacità funzionali.

In questo scenario complesso ed eterogeneo, rappresentato dalla popolazione anziana, la preparazione galenica si configura come uno strumento importante di personalizzazione terapeutica, che consente al farmacista di collaborare attivamente con il medico e il paziente, fornendo il farmaco appropriato, nella forma, nella dose e nella confezione più adatte [34].

4.2.1 - Allestimento galenico di saliva artificiale

Un esempio interessante di applicazione della preparazione galenica nel paziente anziano è rappresentato dalla saliva artificiale per il trattamento della xerostomia, definita come la sensazione cronica e soggettiva di secchezza della bocca, associata a una ridotta o assente secrezione delle ghiandole salivari [47].

Tale condizione può essere legata a cause fisiologiche, come lo stesso processo di invecchiamento, a condizioni patologiche oppure, più frequentemente, avere origine iatrogena. In altri casi può rappresentare un effetto collaterale dell'assunzione di farmaci, soprattutto anticolinergici, antistaminici, antipertensivi, oppioidi e miorilassanti, aspetto che risulta rilevante nel paziente anziano, spesso sottoposto a politerapia [47].

L'importanza clinica della xerostomia è legata alle numerose funzioni svolte dalla saliva nel cavo orale. La saliva naturale è una soluzione complessa a pH debolmente alcalino, pari circa a 7,4, costituita prevalentemente da acqua, sali minerali, glicoproteine, enzimi e altre proteine coinvolte nella protezione del cavo orale. La presenza di glicoproteine, come le mucine, favorisce l'adesione della saliva alle superfici del cavo orale, contribuendo a mantenere l'idratazione e la lubrificazione delle mucose. Inoltre, bicarbonati e fosfati svolgono un effetto tampone, mentre calcio, fosfati e fluoruri partecipano ai processi di remineralizzazione dentale, esercitando un'azione protettiva [48].

La saliva svolge quindi un ruolo essenziale nel mantenimento della salute del cavo orale e, oltre alle funzioni protettive e lubrificanti, facilita la deglutizione e la fonazione, contribuisce alla percezione dei sapori e svolge un'importante azione antimicrobica. Di conseguenza, una riduzione della secrezione salivare può favorire l'insorgenza di problemi parodontali, disfagia e alterazioni del gusto, con ripercussioni significative sulla qualità di vita [48].

Dunque, in questi pazienti è possibile ricorrere a preparazioni galeniche di saliva artificiale, formulate con lo scopo di riprodurre, per quanto possibile, le caratteristiche della saliva naturale. Tuttavia, data la complessità di quest'ultima, tali preparazioni non sono in grado di sostituirla completamente, ma svolgono principalmente una funzione lubrificante e idratante del cavo orale, consentendo di ridurre i problemi associati alla xerostomia e migliorare il comfort del paziente [47].

Vengono di seguito riportate tre diverse formulazioni galeniche utilizzabili come sostituti della saliva, caratterizzate da una diversa composizione quali-quantitativa.

Composizione per 1000 ml:

Potassio cloruro	g 1,2
Sodio cloruro	g 0,85
Magnesio cloruro	g 0,05
Calcio cloruro	g 0,13
Fosfato dipotassico	g 0,13
Sorbitolo al 70 %	g 43
Metile-p-idrossibenzoato	g 0,5
Gomma xanthano	g 1
Aroma idrosolubile	q.s.
Acqua depurata FU q.b. a	ml 1000

***Figura 9**. Prima formulazione galenica di saliva artificiale e relativa composizione quali-quantitativa [47]*

Una prima formulazione di saliva artificiale, riportata nella Figura 9, consiste in una soluzione a base di diversi sali minerali, tra i quali cloruro di potassio, cloruro di sodio, cloruro di magnesio, cloruro di calcio e fosfato dipotassico. La formulazione comprende inoltre sorbitolo, gomma xantano, un aroma idrosolubile e metile-p-idrossibenzoato con funzione conservante. In particolare, la gomma xantano viene impiegata come agente viscosizzante conferendo al preparato una consistenza adeguata per favorirne l'adesione alle superfici del cavo orale.

Per quanto riguarda l'allestimento, inizialmente il conservante viene solubilizzato in acqua calda e la soluzione viene poi lasciata raffreddare. Si procede quindi con l'aggiunta dei sali e poi, viene incorporata in maniera graduale la gomma xantano, mantenendo il preparato sotto agitazione. In ultimo viene aggiunto il sorbitolo e si porta la preparazione al volume finale con acqua depurata. Infine, il preparato può essere confezionato in flaconi dotati di erogatore spray, che ne consentono una rapida applicazione direttamente nel cavo orale al bisogno [47].

La formulazione presenta una data limite di utilizzo di 30 giorni e deve essere conservata a temperatura ambiente e al riparo dalla luce, così da preservarne le caratteristiche. Questa formulazione si tratta di una preparazione magistrale, pertanto può essere allestita dietro presentazione di ricetta medica ripetibile [47].

Composizione per 1000 ml:

Potassio cloruro	g 0,96
Sodio cloruro	g 0,67
Potassio fosfato monobasico	g 0,27
Calcio cloruro biidrato	g 0,12
Magnesio cloruro esaidrato	g 0,04
Carbossimetilcellulosa (CMC) sodica	g 8
Sorbitolo al 70%	g 24
Aroma idrosolubile	q.s.
Parabeni soluzione concentrata*	g 20
Acido citrico sol. 25%	qs. a pH 6-7
Acqua depurata q.b. a	ml 1000

***Figura 10**. Formulazione galenica di saliva artificiale FNFB e relativa composizione quali-quantitativa [47]*

La seconda formulazione, riportata in Figura 10, è proveniente dal Formulario Nazionale della Farmacopea Brasiliana (FNFB). Anche in questo caso la composizione prevede diversi sali minerali e sorbitolo, mentre come agente viscosizzante viene impiegata la carbossimetilcellulosa sodica (CMC). Sono inoltre presenti una soluzione concentrata di parabeni, con funzione conservante, e una soluzione di acido citrico, impiegata per regolare il pH del preparato nell'intervallo compreso tra 6 e 7.

L'allestimento prevede inizialmente la dissoluzione dei sali e dell'aroma in una parte dell'acqua, alla quale vengono successivamente aggiunti il sorbitolo e la soluzione concentrata di parabeni. A questo punto si procede con la graduale dispersione della CMC sotto agitazione; successivamente il preparato viene lasciato riposare per 24 ore e poi viene sottoposto a una nuova miscelazione. Infine, si regola il pH con la soluzione di acido citrico e si porta a volume con acqua depurata [47].

Come per la formulazione precedente, il preparato viene confezionato in flaconi dotati di erogatore spray, che ne permettono l'applicazione nel cavo orale secondo necessità. La data limite di utilizzazione è di 30 giorni e, trattandosi anche in questo caso di una preparazione magistrale, l'allestimento avviene dietro presentazione di ricetta medica ripetibile [47].

Composizione per 1000 ml:

Potassio cloruro	g 1,2
Sodio cloruro	g 0,84
Potassio fosfato monobasico	g 0,34
Calcio cloruro anidro	g 0,15
Magnesio cloruro esaidrato	g 0,05
Carbossimetilcellulosa (CMC) sodica	g 10
Sorbitolo al 70%	g 30
Acqua depurata q.b. a	ml 1000

***Figura 11**. Formulazione galenica di saliva artificiale FNE e relativa composizione quali-quantitativa [47]*

L'ultima formulazione presa in esame (Figura 11) è la saliva artificiale FNE, riportata nella Farmacopea dei Paesi Bassi (FNE). La preparazione prevede la dissoluzione dei sali in quasi tutta l'acqua depurata, seguita dall'aggiunta del sorbitolo. Successivamente, la carbossimetilcellulosa sodica viene dispersa gradualmente nella soluzione mantenuta in agitazione, fino a ottenere una dispersione uniforme. Il preparato viene quindi portato al volume finale con acqua, lasciato riposare e confezionato in flaconi di vetro scuro dotati di erogatore spray, che consentono l'applicazione diretta nel cavo orale secondo necessità. La data limite di utilizzazione indicata è di 30 giorni e il preparato deve essere conservato in luogo fresco. A differenza delle due formulazioni precedenti, per le quali è prevista una ricetta medica ripetibile, la saliva artificiale FNE si tratta di un galenico officinale, dispensabile senza prescrizione medica.

4.3 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti con allergie e intolleranze

Negli ultimi anni è emersa una crescente necessità di trovare eccipienti alternativi nelle formulazioni farmaceutiche, in risposta all'aumento dei casi di ipersensibilità e intolleranza a specifici componenti. In questi pazienti, è necessaria una maggiore attenzione alla composizione della formulazione, poiché la presenza di determinati eccipienti nei medicinali industriali, può limitarne l'impiego [34].

Gli eccipienti comprendono tutte le sostanze presenti nella formulazione diverse dai principi attivi, che svolgono numerose funzioni tecnologiche all'interno del prodotto farmaceutico. Infatti, contribuiscono alla stabilità e alla conservazione del medicinale, ne modificano le caratteristiche organolettiche e reologiche e facilitano la somministrazione influenzando la liberazione e la biodisponibilità del principio attivo [49].

Sebbene essi siano tradizionalmente considerate sostanze inattive dal punto di vista farmacologico, numerose evidenze hanno dimostrato che alcuni eccipienti possono influenzare la tollerabilità e la sicurezza del medicinale e, in alcuni casi, anche la risposta al trattamento. La loro rilevanza clinica dipende da diversi fattori, tra cui la natura e la concentrazione dell'eccipiente presente nella formulazione, la via di somministrazione e la suscettibilità individuale del paziente. Considerata inoltre la loro ampia diffusione nelle formulazioni farmaceutiche e la presenza di segnalazioni di eventi avversi associati al loro impiego, gli eccipienti non possono essere considerati componenti del tutto inerti [49].

Pertanto, la scelta degli eccipienti deve essere attentamente valutata, soprattutto nei pazienti suscettibili, poiché la presenza di sostanze non tollerate può compromettere anche l'aderenza terapeutica, inducendo il paziente a interrompere il trattamento o ad assumerlo in maniera irregolare, indipendentemente dall'efficacia del principio attivo. Tra gli eccipienti di comune impiego nei medicinali industriali e potenzialmente problematici rientrano coloranti, conservanti, aromi, dolcificanti, gelatina, alcol, nonché prodotti e derivati di origine alimentare come lattosio e altri derivati del latte, glutine, mais, soia o frutta a guscio [34].

Uno studio condotto da Ursino et al. ha analizzato 98 medicinali impiegati in ambito gastroenterologico, individuando 11 eccipienti riscontrati di frequente e associati a effetti indesiderati. Tra questi sono stati identificati saccarosio, saccarina, aspartame, sorbitolo, mannitolo, lattosio, etanolo, glicole propilenico, parabeni, mentolo e silice. Per ciascuno di essi gli autori hanno riportato gli effetti collaterali noti, le eventuali controindicazioni o precauzioni d'uso e la dose soglia, dove disponibile [50].

Tabella 1. *Elenco di 11 eccipienti con effetti collaterali noti [50]*

Eccipiente	Frequenza di uso nei medicinali commercializzati in Italia	Dose soglia (ove disponibile)	Effetti avversi	Informazioni riportate su foglietto illustrativo (FI), etichetta o riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
Saccarosio	25%		Diabete mellito o rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarosio-isomaltasi rappresentano fattori di rischio per gli effetti avversi del saccarosio	RCP: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale
Saccarina	24%		Sono state descritte orticaria con prurito e reazioni di fotosensibilizzazione	
Lattosio	23%	5 g/giorno	In caso di intolleranza possono verificarsi sintomi addominali e sistemici tra cui crampi allo stomaco, gonfiore, flatulenza, diarrea, crampi muscolari e mal di testa.	FI o ETICHETTA: se ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere questo medicinale. RCP: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
Silice	23%		Recentemente è stato descritto un caso clinico di antigene induttore di sarcoidosi correlato alla presenza di silice	
Parabeni	16%		Le reazioni di ipersensibilità, generalmente di tipo ritardato, si manifestano come dermatite da contatto	Può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo

Sorbitolo	10%	1 g/dose, 3 g/giorno	Può essere considerato un "eccipiente attivo" noto per il suo effetto lassativo	RCP: i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. FI: Se ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.
Aspartame	9%		L'aspartame contiene fenilalanina e l'ingestione nei pazienti affetti da fenilchetonuria provoca caratterizzata da deficit mentale, crisi epilettiche, riduzione della pigmentazione, ipertonicità muscolare, ipercinesia, anomalie EEG e ritardo della crescita	Contiene una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per le persone affette da fenilchetonuria.
Etanolo	7%	0,05 g/giorno	Quantità basse o moderate possono causare sintomi di intossicazione, tra cui incoordinazione muscolare, disturbi della vista, difficoltà di parola, ecc. Concentrazioni più elevate possono causare depressione dell'azione midollare, letargia, amnesia, ipotermia, ipoglicemia, coma, depressione respiratoria e collasso cardiovascolare	Nocivo per chi soffre di alcolismo. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come i pazienti con malattie epatiche o epilessia. La quantità di alcol può alterare gli effetti di altri medicinali. La quantità di alcol presente in questo medicinale può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Glicole propilenico	7%	25 mg/kg/giorno	L'ingestione di dosi elevate può causare insufficienza cardiovascolare e renale, alterazioni del sistema nervoso centrale, anomalie dell'equilibrio acido-base e iperosmolalità	

Mannitolo	6%	1 g/dose, 3 g/giorno	È un cosiddetto "eccipiente attivo" noto per il suo effetto lassativo	
Mentolo	6%	2 mg/kg/giorno	Nei neonati causa casi isolati di spasmo della laringe. Pochi casi di disturbi del sistema nervoso o digerente sono stati associati all'eccessiva inalazione o esposizione orale al mentolo	Il medicinale non è raccomandato nei neonati con predisposizione all'asma e allo spasmo della laringe

Lo studio evidenzia come alcuni eccipienti comunemente utilizzati possano causare effetti indesiderati in specifiche categorie di pazienti, determinando alterazioni metaboliche, fenomeni di intolleranza, effetti dose-dipendenti o reazioni di ipersensibilità. In particolare, il saccarosio può rappresentare un problema nei soggetti affetti da rari disordini del metabolismo dei carboidrati, come l'intolleranza al fruttosio, il malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarosio-isomaltasi. Anche l'aspartame risulta controindicato nei pazienti affetti da fenilchetonuria, poiché in seguito all'assunzione, viene metabolizzato nei suoi componenti, tra cui la fenilalanina. Si tratta infatti di una rara malattia genetica che provoca carenza della fenilalanina idrossilasi, portando all'accumulo di fenilalanina e dei suoi metaboliti. Il lattosio, comunemente impiegato come diluente nelle forme farmaceutiche solide, rappresenta un problema nei pazienti con intolleranza al lattosio, nei quali l'assunzione può determinare disturbi gastrointestinali, come dolore e distensione addominale, flatulenza e diarrea. Anche il mannitolo e il sorbitolo possono determinare effetti lassativi indesiderati, se assunti per via orale, a causa della loro attività osmotica a livello intestinale. Tra gli eccipienti associati invece a fenomeni di sensibilizzazione rientrano i parabeni, utilizzati come conservanti in diverse formulazioni farmaceutiche. Queste sostanze possono causare soprattutto reazioni di ipersensibilità ritardata a livello cutaneo, che possono manifestarsi sotto forma di dermatite da contatto in seguito all'applicazione topica, ma sono state descritte anche reazioni sistemiche in seguito alla somministrazione orale, come il broncospasmo. Altri effetti indesiderati possono essere associati al glicole propilenico, ampiamente utilizzato come solvente nelle formulazioni. Sebbene sia generalmente ben tollerato alle quantità normalmente impiegate, l'esposizione a dosi elevate può determinare effetti avversi sistemici, come insufficienza cardiovascolare

e renale, alterazioni del sistema nervoso centrale, anomalie dell'equilibrio acido-base e iperosmolalità. Infine, il mentolo, ampiamente utilizzato come aromatizzante, è stato associato a fenomeni di sensibilizzazione nell'adulto. Nei neonati invece, l'esposizione per inalazione o per via orale può determinare reazioni più gravi, tra cui spasmo della laringe e disturbi a carico del sistema nervoso e dell'apparato gastrointestinale [50].

Dunque, nei pazienti che presentano allergie, intolleranze o altre reazioni avverse a specifici eccipienti, la soluzione più appropriata consisterebbe nella preparazione di un medicinale che escluda o sostituisca l'eccipiente problematico, con una sostanza meglio tollerata. Ad esempio, il lattosio può essere sostituito con derivati della cellulosa, come la metilcellulosa, nei pazienti intolleranti al lattosio, mentre le capsule di gelatina di origine animale possono essere sostituite con capsule a base vegetale costituite da amido o altri polimeri di origine naturale, sintetica o semi-sintetica. La preparazione galenica, in tutti questi casi, rappresenta spesso l'unica opzione terapeutica disponibile [34].

4.4 - Formulazioni galeniche destinate ai pazienti affetti da malattie rare

Le malattie rare comprendono un gruppo ampio ed eterogeneo di patologie caratterizzate da una bassa prevalenza nella popolazione. In Europa, una malattia è definita rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti. Attualmente si conoscono circa 8.000 malattie rare che, nonostante la loro ridotta frequenza, rappresentano un importante problema sanitario, soprattutto a causa della difficoltà di disporre di trattamenti specifici per ciascuna condizione [51].

I medicinali destinati per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento delle malattie rare sono definiti medicinali orfani [52]. I criteri per l'attribuzione di tale designazione, insieme al sistema di incentivi volto a promuoverne la ricerca e lo sviluppo, sono stati definiti dal Regolamento (CE) n. 141/2000 [53] e dal Regolamento (CE) n. 847/2000 [54].

Successivamente, a livello nazionale è stato compiuto un ulteriore passo avanti nella tutela dei pazienti affetti da malattie rare con la Legge n. 175 del 10 novembre 2021, recante "*Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani*". Questa normativa ha lo scopo di tutelare il diritto alla salute delle persone affette da malattie rare garantendo l'uniformità nell'accesso alle cure e ai medicinali su tutto il territorio nazionale. A tale scopo, prevede il coordinamento e l'aggiornamento periodico dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e dell'elenco delle

malattie rare, nonché il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. La legge prevede infine la promozione della ricerca nel campo delle malattie rare [55].

Nonostante gli interventi e gli incentivi introdotti per favorire la ricerca e lo sviluppo dei medicinali orfani, per numerose malattie rare le opzioni terapeutiche rimangono limitate. In questo contesto, la preparazione galenica può inserirsi come risorsa per aiutare a rispondere a esigenze terapeutiche che non trovano una soluzione adeguata fra i medicinali disponibili [56].

Un esempio di applicazione della preparazione galenica nell'ambito delle malattie rare è rappresentato dall'allestimento di un preparato magistrale di idebenone nel trattamento della miopatia *Central Core* (*Central Core Disease*, CCD). Si tratta di una rara patologia neuromuscolare ereditaria, caratterizzata dalla presenza di aree denominate "*cores*" all'interno delle fibre muscolari, nelle quali si osservano alterazioni della struttura miofibrillare e una ridotta presenza di mitocondri. La patologia è causata da mutazioni del gene *RYR1*, che codifica per il recettore della rianodina nel muscolo scheletrico, coinvolto nel rilascio del calcio necessario per la contrazione muscolare. Le manifestazioni della malattia includono ipotonia, debolezza muscolare e ritardo dello sviluppo motorio. Attualmente, la gestione della malattia è prevalentemente di supporto e la disponibilità di trattamenti farmacologici risulta limitata [57].

Presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera dell'AUSL di Parma è stato descritto il caso di due pazienti pediatrici affetti dalla CCD, i quali presentavano fin dalla nascita ipotonia assiale e rigidità muscolare di tipo artrogripotico. In assenza di forme farmaceutiche adeguate alle esigenze dei pazienti, è stato proposto, come strategia terapeutica di supporto, l'allestimento di una preparazione galenica magistrale di idebenone, un analogo del coenzima Q dotato di attività antiossidante, utilizzato con l'obiettivo di intervenire sulla funzionalità mitocondriale e contrastare il danno alla fibra muscolare [57]. La preparazione è stata allestita presso il laboratorio di galenica non sterile del Servizio di Farmacia Ospedaliera, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione [8].

I due pazienti hanno ricevuto, oltre alla preparazione galenica di idebenone, anche un trattamento fisioterapico e ad altre terapie di supporto. Dopo un anno, gli autori hanno riportato un miglioramento della mobilità degli arti superiori in entrambi i pazienti e variazioni positive nell'estensione degli arti inferiori. Trattandosi di un case report, i risultati

osservati non consentono di trarre conclusioni sull'efficacia dell'idebenone; tuttavia, il caso risulta esemplificativo del contributo della galenica clinica alla personalizzazione della terapia in pazienti affetti da una malattia rara [57].

Come discusso in precedenza, il ruolo della galenica nell'ambito delle malattie rare non si limita ai casi in cui manca completamente un medicinale autorizzato. Infatti, i pazienti affetti da queste patologie presentano esigenze individuali che possono richiedere un adattamento della terapia in termini di dosaggio, forma farmaceutica, eccipienti o proprietà organolettiche [56].

Un altro esempio è rappresentato dall'allestimento galenico di una soluzione di propranololo, un β-bloccante non selettivo indicato nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Regione Campania per il trattamento delle cardiopatie congenite rare. Esse comprendono un gruppo eterogeneo di anomalie strutturali del cuore o dei grandi vasi, presenti fin dalla nascita e dovute ad alterazioni dello sviluppo cardiovascolare durante la vita embrionale. L'indisponibilità di medicinali commerciali con dosaggi adeguati alla popolazione pediatrica, ha portato all'allestimento di una soluzione orale galenica di propranololo cloridrato alla concentrazione di 5 mg/mL. La formulazione liquida consente di modulare con maggiore precisione la quantità di principio attivo somministrata in funzione delle specifiche necessità del bambino, superando i limiti legati ai dosaggi standardizzati [58].

Al fine di verificarne l'idoneità all'impiego, gli autori hanno valutato anche la stabilità della formulazione nel tempo, monitorando la concentrazione del principio attivo e il pH di due aliquote della soluzione conservate a 4 °C e a 25 °C. Le analisi condotte nell'arco di 28 giorni non hanno evidenziato variazioni significative della concentrazione di propranololo né del pH in entrambe le condizioni di conservazione, confermando un buon profilo di stabilità nel periodo considerato, sottolineando come "*i farmaci galenici sono una importante strategia terapeutica nel trattamento di malattie rare, quando il corrispettivo farmaco orfano non è disponibile o inadeguato in termini di forma farmaceutica*" [58]

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

L'industrializzazione del farmaco ha consentito di raggiungere elevati standard di sicurezza, efficacia e riproducibilità, rendendo accessibili terapie su larga scala che hanno contribuito in modo determinante al miglioramento della salute pubblica. Tuttavia, la standardizzazione che costituisce proprio uno dei punti della produzione industriale, può rappresentare in alcuni casi anche un limite. Infatti, forme farmaceutiche e dosaggi concepiti per soddisfare le necessità della maggior parte della popolazione non sono sempre in grado di rispondere alle esigenze dei singoli pazienti, soprattutto nel caso di categorie con esigenze specifiche, come bambini, anziani, soggetti con allergie o intolleranze e persone affette da malattie rare. A questo si aggiunge il fenomeno sempre più rilevante delle carenze dei medicinali, che ha messo in evidenza la vulnerabilità di un sistema produttivo e distributivo complesso e globalizzato, come quello dell'industria farmaceutica. Problemi di produzione e approvvigionamento, interruzioni delle catene distributive, aumenti improvvisi della domanda e scelte commerciali possono determinare l'indisponibilità di medicinali, con conseguenze importanti proprio per quei pazienti per i quali la sospensione o la modifica del trattamento possono compromettere la continuità e l'efficacia delle cure.

Dunque, in questo spazio la preparazione galenica assume un ruolo strategico, non come alternativa al medicinale industriale, ma come uno strumento complementare capace di intervenire laddove le formulazioni disponibili non riescono a fornire una risposta adeguata. Tale funzione riguarda sia la possibilità di garantire la continuità terapeutica in situazioni di indisponibilità dei medicinali industriali, sia quella di personalizzare il trattamento in funzione delle caratteristiche del paziente.

Ad esempio, l'esperienza della pandemia da COVID-19 ha mostrato come il laboratorio galenico sia in grado di rispondere in maniera flessibile e tempestiva alle improvvise carenze di medicinali e alle difficoltà nell'erogazione dell'assistenza sanitaria, contribuendo a garantire la continuità terapeutica anche in un contesto di emergenza.

Come già evidenziato nel corso della trattazione, il contributo della preparazione galenica alla continuità e all'efficacia della terapia riguarda anche la possibilità di adattare il medicinale alle esigenze del paziente che dovrà utilizzarlo. Infatti, la personalizzazione può

contribuire a migliorare l'accettabilità e l'aderenza alla terapia, intervenendo sulla dose, la via di somministrazione, la forma farmaceutica e le caratteristiche organolettiche. Questo aspetto assume particolare importanza in età pediatrica e geriatrica, nelle quali difficoltà di assunzione, caratteristiche sensoriali poco gradite o modalità di somministrazione complesse possono ostacolare il corretto utilizzo del medicinale.

Inoltre, gli esempi analizzati mostrano come la personalizzazione assuma significati differenti a seconda del paziente e delle sue necessità. In ambito pediatrico, la preparazione galenica consente soprattutto di adattare dosaggio e forma farmaceutica in base all'età e alle capacità di assunzione del bambino, mentre nel paziente geriatrico può contribuire a superare difficoltà legate alla deglutizione, alla politerapia e ai cambiamenti associati all'invecchiamento. Nei soggetti con allergie o intolleranze, invece, la possibilità di modificare la composizione della formulazione consente, quando possibile, di escludere o sostituire determinati eccipienti. Infine, nell'ambito delle malattie rare, la preparazione galenica può colmare specifiche lacune terapeutiche o formulative e a adattare terapie esistenti alle esigenze individuali del paziente.

Tuttavia, la grande flessibilità che caratterizza la preparazione galenica, non può prescindere dal rispetto di rigorosi requisiti di qualità. La forza della galenica contemporanea risiede proprio nell'equilibrio tra la capacità di personalizzare il medicinale e la necessità di garantire che ogni preparazione risponda a criteri definiti di efficacia e sicurezza. In questo senso, le Norme di Buona Preparazione rappresentano un riferimento essenziale, poiché consentono al farmacista di operare attraverso procedure standardizzate, documentate e riproducibili e di assicurare la qualità di ciascun preparato, anche quando il medicinale viene adattato alle esigenze individuali.

Alla luce di quanto analizzato, la preparazione galenica si inserisce in un contesto più ampio orientato verso una progettazione farmaceutica sempre più incentrata sul paziente. Una possibile evoluzione di questo approccio è rappresentata dal *Patient-Centric Compouding Design* (PCCD), che considera nella progettazione di un medicinale non soltanto gli aspetti farmacologici e tecnologici, ma anche le caratteristiche, le esigenze e le preferenze del paziente alla quale esso è destinato. Applicato alla preparazione galenica, questo principio assume una dimensione ancora più individuale, poiché il medicinale può essere progettato sulla base delle specifiche necessità del paziente [34].

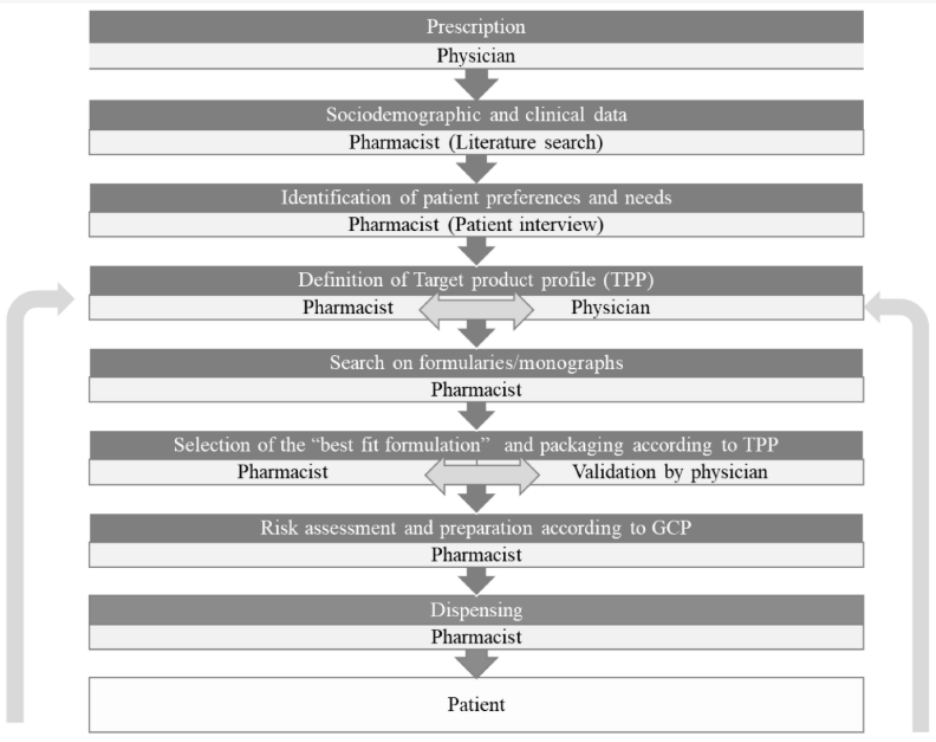


***Figura 12**. Il processo di Patient-Centric Compounding Design (PCCD) [34]*

Il PCCD prevede infatti una valutazione complessiva del paziente, che consente di integrare informazioni cliniche e sociodemografiche con bisogni e preferenze espressi direttamente dalla persona. A partire da queste informazioni è possibile definire un *Target Product Profile* (TPP), cioè il profilo delle caratteristiche desiderabili della preparazione, e individuare, attraverso la collaborazione tra medico, farmacista e paziente, la formulazione più appropriata in termini di dosaggio, forma farmaceutica, modalità di somministrazione, caratteristiche organolettiche e confezionamento [34].

In questo modello, la personalizzazione assume il carattere di un processo dinamico, che non termina necessariamente con la dispensazione, poiché il riscontro del paziente durante il trattamento può portare a rivalutare alcune caratteristiche definite e, quando necessario e clinicamente appropriato, di ottimizzare ulteriormente la formulazione [34].

Un'ulteriore prospettiva di sviluppo nell'ambito della personalizzazione farmaceutica è rappresentata dalla stampa tridimensionale (3D) dei medicinali. Questa tecnologia si basa sulla costruzione di una forma farmaceutica strato per strato, a partire da un modello digitale elaborato tramite software di progettazione assistita da computer (CAD). Attraverso la progettazione digitale è possibile intervenire su parametri come la dose, le dimensioni e la

geometria della forma farmaceutica, fino alla realizzazione di formulazioni con profili di rilascio modificato [59].

In ambito galenico, l'interesse per la stampa 3D risiede soprattutto nella possibilità di associare la flessibilità propria della preparazione personalizzata, alla precisione e alla riproducibilità dei sistemi di produzione digitalizzati. La sua introduzione potrebbe quindi rappresentare uno strumento aggiuntivo per realizzare forme farmaceutiche adattate alle necessità individuali e, in alcuni casi, integrare più principi attivi in un'unica formulazione, con potenziali vantaggi soprattutto per pazienti pediatrici, geriatrici o sottoposti a terapie complesse. In particolare, le farmacie ospedaliere e i laboratori galenici potrebbero costituire contesti favorevoli alla sua futura implementazione, grazie alla presenza di competenze e infrastrutture già predisposte all'allestimento di preparazioni personalizzate. [59].

Nonostante le prospettive promettenti, l'integrazione della stampa 3D nella pratica farmaceutica richiede ancora il superamento di diverse criticità, non soltanto dal punto di vista tecnologico, ma soprattutto economico, organizzativo e regolatorio, affinché questa tecnologia possa essere integrata in modo efficace e sostenibile nella pratica clinica e farmaceutica. L'introduzione della stampa 3D richiederebbe anche competenze specifiche da parte del farmacista e una definizione delle responsabilità connesse alla progettazione, alla preparazione e al controllo del prodotto finale. Il percorso verso un'applicazione più ampia di questa tecnologia appare quindi ancora lungo, ma potrebbe aprire nuove prospettive per il laboratorio galenico e ampliare le possibilità di realizzare medicinali personalizzati [59].

Nel quadro complessivamente delineato, la preparazione galenica rappresenta il punto di incontro tra la tradizione della professione farmaceutica e l'attuale evoluzione verso una medicina personalizzata. Il suo valore non deriva dalla contrapposizione alla produzione industriale, ma dalla possibilità di integrarla quando le formulazioni disponibili non riescono a rispondere a pieno alle necessità del singolo paziente. In questo senso, la galenica conserva la propria identità, ma allo stesso tempo si evolve insieme alla pratica farmaceutica. La preparazione galenica assume così un significato che va oltre il semplice allestimento del medicinale, diventando parte di un processo terapeutico costruito intorno alle caratteristiche e alle necessità della persona.

A conferma di questa visione, alcune riflessioni tratte da uno studio pubblicato dell'Open Access Journal of Pharmaceutical Research, sottolineano il valore e la direzione futura della

preparazione galenica. Come riportato, "*il termine galenica implica una disciplina scientifica e tecnica, ma anche un'arte. Lo scopo di questa antica disciplina e arte è oggi quello di fornire farmaci efficaci e sicuri per le esigenze dei singoli pazienti quando non è possibile utilizzare il prodotto industriale*" [60].

La forza e l'attualità della preparazione galenica risiedono proprio nella sua capacità di porre al centro la persona nella sua unicità, esprimendo un principio fondamentale della cura: adattare il trattamento al paziente, e non il contrario. Pertanto*, "il futuro della farmacia passa attraverso l'innovazione del laboratorio galenico"* [60].

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

[1] Marriott, J. F., Wilson, K. A., Langley, C. A., Belcher, D. (2010). *Pharmaceutical compounding and dispensing* (2nd ed.). Pharmaceutical Press.

[2] Muraru, A. (2018). *On Galen of Pergamum: the Greek physician and philosopher of late antiquity in the Roman empire*. Agathos, *9*(2), 7-20.

[3] Colonna, R., Piscitelli, A., Iadevaia, V. (2019). *Una breve storia della farmacologia occidentale*. Giornale Italiano di Farmacologia Clinica, 33, 86–106. https://doi 10.1721/3186.31642

[4] Giannantoni, G. (1993). *I presocratici: Testimonianze e frammenti*. Laterza.

[5] Regio Decreto 27 luglio 1934, n. 1265. *Testo Unico delle Leggi Sanitarie*. (GU n.186 del 09-08-1934 - Suppl. Ordinario n. 186)

[6] Decreto Ministero del lavoro, della Salute e delle Politiche sociali 3 dicembre 2008. *Avviso relativo all'approvazione della XII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana*. (GU n.304 del 31-12-2008)

[7] World Health Organization. (2025). *The International Pharmacopoeia (12th ed.)*. World Health Organization.

[8] Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII Edizione, (2008), *Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia*. Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato.

[9] Capocci, M. (2013). *L'industria farmaceutica. Il contributo italiano alla storia del pensiero.* Treccani, Istituto della Enciclopedia Italiana.

[10] Daemmrich, A., Bowden, M. E. (2005). *Emergence of pharmaceutical science and industry: 1870–1930*. Chemical & Engineering News, 83.

[11] Gouveia, B. G., Rijo, P., Gonçalo, T. S., Reis, C. P. (2015). *Good manufacturing practices for medicinal products for human use*. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, *7*(2), 87-96. https://doi.org/10.4103/0975-7406.154424

[12] European Commission. (2024). *EudraLex – Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*.

[13] Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. *Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE*. (GU n.142 del 21-06-2006 - Suppl. Ordinario n. 153)

[14] Rantanen, J., Khinast, J. (2015). *The future of pharmaceutical manufacturing sciences.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 104(11), 3612–3638. https://doi.org/10.1002/jps.24594

[15] Badman, C., Cooney, C. L., Florence, A., Konstantinov, K., Krumme, M., Mascia, S., Moeb N., Trout, B. L. (2019). *Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and how to make it happen*. Journal of pharmaceutical sciences, *108*(11), 3521-3523. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.07.016

[16] Calabrese, F., Caffino, L. (2021). *Farmaci biotecnologici*. Manuale di farmacologia e terapia medica. Edra.

[17] Algorri, M., Cauchon, N. S., Christian, T., O'Connell, C., Vaidya, P. (2023). *Patient-centric product development: a summary of select regulatory CMC and device considerations*. Journal of Pharmaceutical Sciences, *112*(4), 922-936. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.01.029

[18] Legge 8 aprile 1998, n. 94. *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*. (GU n.86 del 14-04-1998)

[19] Roberts, R., Rodriguez, W., Murphy, D., Crescenzi, T. (2003). *Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies*. Jama, 290(7), 905-911. https://doi.org/10.1001/jama.290.7.905

[20] Ravela, R., Lyles, A., Airaksinen, M. (2022). *National and transnational drug shortages: a quantitative descriptive study of public registers in Europe and the USA*. BMC Health Services Research, 22(1), 940. https://doi.org/10.1186/s12913-022-08309-3

[21] AIFA (2024). *Elenco dei farmaci carenti.* Agenzia Italiana del Farmaco. https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti

[22] Cornelissen, N., Zielhuis, S. W., van den Bemt, P. M. L. A., van den Bemt, B. J. F.. (2025). *Causes and management of drug shortages: A scoping review*. Research in Social and Administrative Pharmacy. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2025.10.008

[23] Miljković, N., Polidori, P., Vinci, D. L., Poje, D. K., Makridaki, D., Kohl, S., Süle, A. (2025). *Results of EAHP's 2023 shortages survey*. European Journal of Hospital Pharmacy, 32(4), 307-315. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2024-004090

[24] Lamesta C., Cataldo P., De Fina M, Langella R., Campbell Davies S. (2018). *La problematica delle carenze di farmaci in Italia: esempi e modelli di gestione*. Bollettino SIFO; 64(5):176-182. https://doi.org/10.1704/3008.30067

[25] Haider, N. N. (2020). *Navigating the Complexities of the European Pharmaceutical Market: Challenges and Opportunities for Big and Small Pharma Companies: regulatory landscape, market access, pricing and reimbursement, big pharma companies, small pharma companies.* North American Journal of Engineering Research, *1*(4). https://doi.org/10.1002/jps.24594

[26] Erntoft S. (2011). *Pharmaceutical priority setting and the use of health economic evaluations: a systematic literature review.* Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, *14*(4), 587–599. https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.10.036

[27] Huss, G., Barak, S., Reali, L., Magendie, C., Carrasco-Sanz, A., Somekh, E., Cohen, R., Levy, C., Namazova-Baranova, L., Vural, M., Pettoello-Mantovani, M. (2023). *Drug Shortages in Pediatrics in Europe: the Position of the European Pediatric Societies.* The Journal of pediatrics, 261, 113472. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113472

[28] Bobrova, V., Fialová, D., Desselle, S., Heinämäki, J., Volmer, D. (2022). *Identifying potential drug-related problems among geriatric patients with use of an integrated clinical decision support tool*. Frontiers in pharmacology, 13, 761787. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.761787

[29] van der Schors, T., Amann, S., Makridaki, D., Kohl, S. (2021). *Pharmacy preparations and compounding*. European journal of hospital pharmacy: science and practice, 28(4), 190–192. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002559

[30] Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, Società Italiana Farmacisti Preparatori (2023). *Comunicato stampa congiunto SIFO-SIFAP: Galenica, globalizzazione e carenze*.

[31] Damuzzo V., Bertin R., Mengato D., Chiumente M., Rivano M., Paolozzo A.C. (2021). *Hospital pharmacy response to covid-19 pandemic in Italy: what we learned from the first outbreak wave*. Journal of Pharmacy Practice 36(1): 87 95. https://doi.org/10.1177/08971900211023643

[32] Agenzia Italiana del Farmaco. (2024). *Non si trova – Carenze e indisponibilità di farmaci*. Agenzia Italiana del Farmaco; Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/NON-SI-TROVA_Carenze_indisponibilita_farmaci_2024.pdf

[33] Vrijens, B., De Geest, S., Dyfrig A.H., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., Dobbels F., Farger E., Morrison V., Lewek P., Matyjaszczyk M., Mshelia C., Clyne W., Aronson J.K., ABC Project Team. (2012). *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications*. British journal of clinical pharmacology, *73*(5), 691-705. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x

[34] Carvalho, M., Almeida, I. F. (2022). *The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence*. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 15(9), 1091. https://doi.org/10.3390/ph15091091

[35] Menditto, E., Orlando, V., De Rosa, G., Minghetti, P., Musazzi, U. M., Cahir, C., Kurczewska-Michalak, M., Kardas, P., Costa, E., Sousa Lobo, J. M., Almeida, I. F. (2020). *Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design—The Impact on Medication Adherence*. Pharmaceutics, *12*(1), 44. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010044

[36] Loh, A.; Leonhart, R., Wills, C.E., Simon, D., Härter, M. *The impact of patient participation on adherence and clinical outcome in primary care of depression*. Patient Education and Counseling, 65, 69–78. https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.05.007

[37] World Health Organization. (1952). *Report of the Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Geneva: World Health Organization.

[38] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2023). *European Pharmacopoeia (11th ed.)*. Council of Europe.

[39] Decreto Ministeriale 18 novembre 2003. *Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali*. (GU n.11 del 15-1-2004)

[40] World Health Organization. (2007). *Promoting safety of medicines for children*. World Health Organization.

[41] Juárez-Hernández, J. E., Carleton, B. C. (2022). *Paediatric oral formulations: Why don't our kids have the medicines they need?*. British Journal of Clinical Pharmacology, *88*(10), 4337-4348. https://doi.org/10.1111/bcp.15456

[42] Kimland, E., Odlind, V. (2012). *Off-label drug use in pediatric patients*. Clinical pharmacology and therapeutics, 91(5), 796–801. https://doi.org/10.1038/clpt.2012.26

[43] Burlo, F., De Zen, L., Taucar, V., Minghetti, P., Bennati, G., Benericetti, G., Barbi E., Zanon, D. (2024). *Preparazioni galeniche in Pediatria: cosa sanno e cosa dovrebbero sapere i pediatri*. Medico e bambino, 43(2), 101-105.

[44] Zanon, D., Minghetti, P., Selmi, F., Centini, G., Musazzi, U. M., Casiraghi, A., Loiacono, S., Nigri, N., Zenoni, D., Provasi, R. (2021). *Diazepam per uso rettale: carenza nazionale Micropam® – formulazioni per preparazioni magistrali*. Società Italiana Farmacisti Preparatori; Società Italiana di Farmacia Ospedaliera.

[45] Khan, M. S., Roberts, M. S. (2018). *Challenges and innovations of drug delivery in older age*. Advanced drug delivery reviews, *135*, 3-38. https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.003

[46] Gnjidic, D., Husband, A., Todd, A. (2018). *Challenges and innovations of delivering medicines to older adults*. Advanced Drug Delivery Reviews, *135*, 97-105. https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.08.003

[47] Palmiotto, G. (2017). *Preparazioni galeniche per la xerostomia a base di saliva artificiale*. Farmacia News. https://www.farmacianews.it/preparazioni-galeniche-per-la-xerostomia/

[48] Humphrey SP, Williamson RT. *A review of saliva: normal composition, flow, and function*. J Prosthet Dent. 2001 Feb;85(2):162-9. https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778

[49] Ionova, Y., Wilson, L. (2020). *Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients.* PLoS One, 15(6), e0235076. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235076

[50] Ursino, M. G., Poluzzi, E., Caramella, C., De Ponti, F. (2011). *Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects*. Regulatory toxicology and pharmacology: RTP, 60(1), 93–105. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.02.010

[51] Istituto Superiore di Sanità. (2024). *Malattie rare.* https://www.iss.it/malattie-rare

[52] Agenzia Italiana del Farmaco. (2026). *Farmaci orfani.* https://www.aifa.gov.it/farmaci-orfani

[53] Regolamento (CE) n. 141/2000 del parlamento europeo e del consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani. (GU L 18 del 22-01-2000, pp. 1–5). EUR-Lex – Regolamento (CE) n. 141/2000

[54] Regolamento (CE) n. 847/2000 della commissione del 27 aprile 2000. *Disposizioni di applicazione dei criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale simile e clinicamente superiore*. (GU L 103 del 28-04-2000, pp. 5–8). EUR-Lex – Regolamento (CE) n. 847/2000

[55] Legge 10 novembre 2021, n. 175. *Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani*. (GU n.283 del 27-11-2021)

[56] Dooms, M., Carvalho, M. (2018). *Compounded medication for patients with rare diseases.* Orphanet journal of rare diseases, *13*(1), 1. https://doi.org/10.1186/s13023-017-0741-y

[57] Giarrusso, A. M., Crovini, A., Luberto, A., Musarò, E., Ferrari, M., Borghesi, S., Zanardi, A. (2024). *Trattamento miopatia Central Core con idebenone, preparato galenico magistrale allestito presso un servizio di farmacia ospedaliera dell'Emilia-Romagna: Case report*. Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 38(Suppl. 1), 190. [Abstract P0509, XLV Congresso Nazionale SIFO].

[58] Provenzano, R., Cicala, I., Trama, U., Ungaro, F., Quaglia, F., D'Angelo, I., Galdo, M., Miro, A. (2024). *Preparazioni galeniche nelle malattie rare: Valutazione della stabilità di soluzione orale di propranololo cloridrato 5 mg/mL*. Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 38(Suppl. 1). [Abstract, XLV Congresso Nazionale SIFO]

[59] Beer N, Hegger I, Kaae S, De Bruin ML, Genina N, Alves TL, Hoebert J, Kälvemark Sporrong S. (2021). *Scenarios for 3D printing of personalized medicines-A case study.* Exploratory research in clinical and social pharmacy, *4*, 100073. https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2021.100073

[60] Mauro, L. (2024). *Galenic laboratory: state of the art - A scientific and technological discipline - Innovation and management.* International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences, *10*(211), 2. https://doi.org/10.23880/oajpr-16000316