



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI  
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ  
ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI

## Istruzione Operativa per l'allestimento di sospensioni Darunavir + Cobicistat

### INDICE:

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
2. MODALITÀ OPERATIVE:	
FORMULAZIONE 1.....	2
FORMULAZIONE 2 .....	4
3. RIFERIMENTI NORMATIVI.....	6

### STATO DELLE REVISIONI:

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
00	26/03/2020	PRIMA EMISSIONE	Coord. Area Scientifico-Culturale Galenica Clinica SIFO - Davide Zanon *, e Presidente SIFAP - Paola Minghetti*	Rappresentante della Direzione per la Qualità SIFO Maria Grazia Cattaneo	Presidente SIFO Simona Serao Creazzola  Presidente SIFAP Paola Minghetti
01	01/04/2020	Aggiornamento del dato di stabilità e validità	Coord. Area Scientifico-Culturale Galenica Clinica SIFO - Davide Zanon *, e Presidente SIFAP - Paola Minghetti*	Rappresentante della Direzione per la Qualità SIFO Maria Grazia Cattaneo	Presidente SIFO Simona Serao Creazzola  Presidente SIFAP Paola Minghetti

\*per il gruppo di lavoro: ASC Galenica Clinica SIFO; Prof.ssa Paola Minghetti (SIFAP); Prof. Antonio D'Avolio (Ospedale Amedeo di Savoia di Torino); Dr.ssa Cristina Tomasello (ASL Città di Torino Osp. Maria Vittoria).

**Questo documento è di proprietà di SIFO e SIFAP.**

**Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata.**

SIFO-Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie Via C.Farini, 81 - 20159 Milano - Tel. 02.6071934  
SIFAP-Società Italiana Farmacisti Preparatori Viale Piceno 18, 20129 Milano – Tel. 02 76115200

Istruzione Operativa per l'allestimento di sospensioni Darunavir + Cobicistat  
Data 01/04/2020 rev.01

## SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE:

In considerazione della continua necessità di somministrare via sondino medicinali disponibili solo come compresse si propone l'allestimento delle sospensioni partendo dal prodotto industriale Rezolsta (Darunavir/Cobicistat) in due diversi veicoli sospendenti per poter fornire al clinico un flacone pronto da cui poter prelevare il medicinale in sospensione.

La stabilità chimica è stata verificata su un singolo lotto di preparazione dal laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica dell'ospedale Amedeo di Savoia (Asl Città di Torino), equipe del Prof. Antonio D'Avolio.

Gli studi sono in corso ed i dati di stabilità verranno aggiornati periodicamente.

**La presente istruzione operativa riguarda i pazienti che non sono in grado di assumere il medicinale sotto forma di compresse.**

## MODALITÀ OPERATIVE:

**Titolo della preparazione**

**DARUNAVIR + COBICISTAT**

**20MG/ML + 3,75MG/ML**

**SOSPENSIONE**

**Formulazione 1:** Darunavir 20mg/mL + Cobicistat 3,75mg/mL in Syrspend

**Forma farmaceutica:** sospensione

**Composizione quali-quantitativa per 80mL:**

Sostanza	Quantità
REZOLSTA 800mg/150mg compresse rivestite con film	2 cpr
SyrSpend® SF	q.b. a 80mL

**SI CONSIGLIA DI ADATTARE IL N° DI COMPRESSE RISPETTO AL N° DI PAZIENTI AI QUALI E' DESTINATA LA SOSPENSIONE CONSIDERANDO CHE 40 ML DI SOSPENSIONE EQUIVALGONO AD 1 DOSE/DIE**

### REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa: ipromellosa, silice colloidale biossido, cellulosa microcristallina silicizzata, crospovidone, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: alcol polivinilico - parzialmente idrolizzato, macrogol 3350, titanio biossido, talco, ossido di ferro rosso, ossido di ferro nero.

L'agente sospendente è **Syrspend**: sodio citrato, acido citrico, sucralosio, sodio benzoato, acido malico, simeticone, amido alimentare modificato.

**Condizioni di preparazione:** cappa per polveri/cappa chimica.

**Attrezzatura:** vetreria di laboratorio standard.

### **Modalità di allestimento:**

Triturare in mortaio due compresse di REZOLSTA necessarie per l'allestimento fino ad ottenere una polvere fine. La polvere così ottenuta corrisponde a 1600mg di darunavir e 300mg di cobicistat.

Misurare in un cilindro graduato, circa 50mL di Syrspend.

Aggiungere alla polvere un po' alla volta, secondo il metodo delle diluizioni progressive, l'agente sospendente (Syrspend) fino a creare un nucleo omogeneo.

Miscelando con il pestello, aggiungere progressivamente tutta la quantità di Syrspend precedentemente misurata fino all'ottenimento di una sospensione omogenea.

Con l'aiuto di una spatola, trasferire la sospensione in un cilindro graduato e portare al volume finale di 80mL con Syrspend.

Trasferire nuovamente la sospensione in mortaio e miscelare con il pestello (in alternativa con il turboemulsore) fino ad ottenere una sospensione omogenea.

Confezionare in flacone di vetro scuro di adeguato volume ed etichettare.

### **Controlli sul prodotto finito:**

Procedure eseguite correttamente

Aspetto omogeneo che caratterizza le sospensioni conformi

Contenitore corretto e a tenuta

Verifica della ridispersibilità delle fasi

**Periodo di validità:** 7 14 giorni (dato preliminare).

**Conservazione:** sia a 2-8 °C che 25 °C.

## **Formulazione 2: Darunavir 20mg/mL + Cobicistat 3,75mg/mL in soluzione CMC**

**Forma farmaceutica:** sospensione

### **Composizione quali-quantitativa per 80mL:**

<b>Sostanza</b>	<b>Quantità</b>
REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film	2 cpr
Soluzione sospendente	q.b. a 80mL

**SI CONSIGLIA DI ADATTARE IL N° DI COMPRESSE RISPETTO AL N° DI PAZIENTI AI QUALI E' DESTINATA LA SOSPENSIONE CONSIDERANDO CHE 40 ML DI SOSPENSIONE EQUIVALGONO AD 1 DOSE/DIE**

### REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa: ipromellosa, silice colloidale biossido, cellulosa microcristallina silicizzata, crospovidone, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: alcol polivinilico - parzialmente idrolizzato, macrogol 3350, titanio biossido, talco, ossido di ferro rosso, ossido di ferro nero.

L'agente sospendente è costituito da una soluzione acquosa così costituita:

### **Composizione quali-quantitativa per 100mL di soluzione sospendente:**

<b>Sostanza</b>	<b>Quantità</b>
Carbossimetilcellulosa	1g
Acido citrico monoidrato	1g
Sodio citrato trisodico biidrato	1,3g
Acqua depurata	q.b. a 100mL

Il pH finale della soluzione è 4.2

**N.B. UTILIZZARE LA SOLUZIONE SOSPENSIVITA, SE ALLESTITA COME INTERMEDIO DI LAVORAZIONE, ENTRO 7 GIORNI DALLA DATA DI PREPARAZIONE CONSERVANDOLA IN FRIGORIFERO (2-8°C)**

**Condizioni di preparazione:** cappa per polveri/cappa chimica.

**Attrezzatura:** vetreria di laboratorio standard.

### **Modalità di allestimento:**

Per allestire la soluzione sospendente;

Pesare l'acido citrico monoidrato, il sodio citrato trisodico biidrato e la carbossimetilcellulosa.

In un becker, versare circa 50mL di acqua depurata bollita di fresco e, sotto agitazione, sciogliere l'acido citrico monoidrato e il sodiocitrato trisodico biidrato.

Una volta solubilizzati i due componenti, aggiungere un po' alla volta, sempre sotto agitazione la carbossimetilcellulosa. Se dovessero formarsi dei flocculati di carbossimetilcellulosa possono essere disciolti con l'ausilio di una bacchetta di vetro (in alternativa può essere utilizzato il turboemulsore).

Trasferire infine la soluzione viscosizzata così ottenuta in un cilindro graduato e portare al volume finale di 100mL. Trasferire nuovamente la soluzione in un becker e lasciare sotto agitazione per qualche minuto per ottenere un composto omogeneo.

Per allestire la sospensione di Rezolsta (80ml):

Triturare in mortaio due compresse di REZOLSTA necessarie per l'allestimento fino ad ottenere una polvere fine. La polvere così ottenuta corrisponde a 1600mg di darunavir e 300mg di cobicistat.

Misurare in un cilindro graduato, circa 50-60mL della soluzione sospendente precedentemente allestita.

In mortaio aggiungere un po' alla volta secondo il metodo delle diluizioni progressive, la soluzione sospendente fino a creare un nucleo omogeneo.

Miscelando con il pestello, aggiungere progressivamente tutta la quantità della soluzione sospendente precedentemente misurata fino all'ottenimento di una sospensione omogenea.

Con l'aiuto di una spatola, trasferire la sospensione in un cilindro graduato e portare al volume finale di 80mL con la restante quantità di soluzione sospendente.

Trasferire nuovamente la sospensione in mortaio e miscelare con il pestello (in alternativa con il turboemulsore) fino ad ottenere una sospensione omogenea.

Confezionare in flacone di vetro scuro di adeguato volume ed etichettare.

**Controlli sul prodotto finito:**

Procedure eseguite correttamente

Aspetto omogeneo che caratterizza le sospensioni conformi

Contenitore corretto e a tenuta

Verifica della ridispersibilità delle fasi

**Periodo di validità:** 7 14 giorni (dato preliminare)

**Conservazione:** sia a 2-8 °C che 25 °C.

**Nota bene:** la polvere si sospende bene con entrambe le soluzioni. La carbossimetilcellulosa tende a inglobare aria e questo fenomeno è poco controllabile in quanto la sospensione non è trasparente. Con una bacchetta di vetro è possibile far fuoriuscire l'aria incorporata, consentendo una corretta misurazione del volume finale della sospensione. La sospensione con Syrspend invece, grazie alla presenza di simeticone, mantiene la sospensione ad un volume costante, più facilmente misurabile.

Entrambe le sospensioni hanno una stabilità di **7 14** giorni, mantenendo le concentrazioni di entrambi i principi attivi entro i limiti previsti dalla Farmacopea ( $\pm 10\%$ ) sia a 2-8 °C che a temperatura ambiente (25 °C).

#### **RIFERIMENTI NORMATIVI:**

- Norme di buona preparazione dei medicinali secondo Farmacopea ufficiale in vigore
- Raccomandazione 19 “Raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide”  
Ministero salute ottobre 2019
- Legge 94 dell’8 aprile 1998 “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. (G.U. 14 aprile 1998, n. 86)