


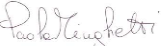
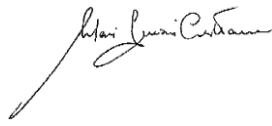









Istruzione Operativa per l'allestimento di preparati magistrali a base di **IDROSSIClorochina**

INDICE

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
1.1 INDICAZIONI PER L'UTILIZZO DI IDROSSICLOROCHINA NEL TRATTAMENTO DEL COVID-19.....	2
1.1.1 Parere EMA	2
1.1.2 Parere AIFA.....	2
2. FORMULAZIONI	3
3. FORMULAZIONI PEDIATRICHE	5
4. PARERE DELL' EDQM - EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINESSUIDROSSICLOROCHINASOLFATO- (USO PEDIATRICO).....	5
5. MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE DISPONIBILI IN COMPRESSE	9
6. PRODOTTI NON PIU' COMMERCIALIZZATI	10
7. BASE PER SOSPENSIONE ORALE.....	11
8. BASE PER SOLUZIONE ORALE (PHARMACEUTICALCOMPOUNDING – USP).....	13

STATO DELLEREVISIONI:

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
00	16/04/2020	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	01/02/2021	Integrazione capitolo 8	Coord. Area Scientifico-Culturale Galenica Clinica SIFO Davide Zanon *  e Presidente SIFAP - Paola Minghetti* 	Rappresentante della Direzione per la Qualità SIFO Paolo Serra 	Presidente SIFO Arturo Cavaliere  Presidente SIFAP Paola Minghetti 

*per il gruppo di lavoro: ASC Galenica Clinica SIFO; Prof.ssa Paola Minghetti (SIFAP); Riccardo Provasi; Alessandro D'Arpino; Davide Zenoni; Stefano Loiacono; Nicola Nigri.

**Questo documento è di proprietà di SIFO e SIFAP.
Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata.**



1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

SIFO e SIFAP, in previsione di un aumento della necessità di somministrare idrossiclorochina per uso sperimentale sulla base delle indicazioni ministeriali, ritengono possa essere utile condividere alcune informazioni elaborate sulla base della letteratura.

La presente istruzione operativa riguarda, pertanto, l'allestimento di preparati magistrali a base di idrossiclorochina, da somministrare a pazienti adulti e pediatrici in trattamento sperimentale.

L'allestimento del galenico magistrale deve avvenire presso il laboratorio della farmacia.
Quando prescritto per indicazioni non approvate, si applicano i formalismi dell'art. 5 della L. n.94/98.

1.1 INDICAZIONI PER L'UTILIZZO DI IDROSSICLOROCHINA NEL TRATTAMENTO DEL COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire elementi utili per ciascun farmaco utilizzato. L'uso off-label è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19. Il medico curante rimane responsabile di effettuare una valutazione individuale di rischi e benefici per ciascun paziente. Le considerazioni e le osservazioni contenute in questo lavoro possono essere soggette a rapida modifica e variazione secondo gli studi e gli articoli quotidianamente pubblicati sull'argomento.

1.1.1 PARERE EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>

Per COVID-19, l'idrossiclorochina dovrebbe essere utilizzata preferibilmente nel contesto degli studi clinici. Al di fuori degli studi clinici, possono essere utilizzati in conformità con i protocolli nazionali stabiliti.

1.1.2 PARERE AIFA

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_cloroquina_idrossiclorochina_GP_consolidat+a+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767

I prodotti contenenti idrossiclorochina sono medicinali autorizzati fin dalla seconda metà del XX secolo come antimalarici, ma attualmente sono utilizzati principalmente nel trattamento di malattie autoimmuni come il lupus eritematoso o l'artrite reumatoide. Negli studi di laboratorio essi hanno dimostrato di possedere un'attività contro i coronavirus, incluso SARS-CoV-2 (il virus che causa COVID-19).

In Italia, il loro utilizzo per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 è stato autorizzato a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale con Determinazione Aifa del 17 marzo 2020. L'utilizzo approvato è unicamente per il trattamento e non per la profilassi di COVID-19.

Prima della prescrizione, si richiama l'attenzione ad una attenta valutazione del paziente, in particolare: nei casi di disturbi della conduzione cardiaca (prolungamento del tratto QT), nel caso di carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo) o in presenza di altre terapie concomitanti.



L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200mg o corrispondente generico) è un analogo della clorochina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro Paese è utilizzata in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 cp anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla clorochina) riguardo alla sua tollerabilità.

Bibliografia di riferimento:

- *IJPC Vol.19, N.1, Jan.Feb.15, pag. 66*
- *Plöger GF, Hofsäss MA, Dressman JB. J Pharm Sci 2018;107(6):1478-88*
- *Nahata MC, Pai VB. Pediatric Drug Formulations. 7th Edition Cincinnati, OH; Harvey Whitney Book*
- *Pesko LJ. Compounding: Hydroxychloroquine Am Druggist 1993;207(4):57*
- *McHenry AR, Wempe MF, Rice PJ. Int J Pharm Compd 2017;21(3):251-4*
- *Allen Loyd V Jr. Int J Pharm Compd 2017;21(6):494*
- *Medisca® Network Inc., Technical Support Service, Formulation Chemistry Department*
- <http://medicamentosmanipulados.blogspot.com/>
- *CompoundingToday.com, Formula numero 1995*
- *Pharmaceutical Compounding – USP*
- *Principi attivi insolubili in acqua - pag. 38, Puntoeffe N.5 - marzo 2016*

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina1-002_01.04.2020.pdf/5d35dbb6-c9e7-1e17-8798-92952512fdcc

2. FORMULAZIONI

Le formulazioni di seguito riportate ed i nomi commerciali di prodotti si riferiscono a quanto riportato in letteratura.

Al momento non sono disponibili dati di stabilità chimico-fisica relativi a HCQ in basi già pronte in commercio, a parte quanto riportato in seguito. Ciò non preclude l'utilizzo di basi pronte reperibili presso i principali distributori di materie prime, purché compatibili con le caratteristiche chimico-fisiche della molecola nel rispetto delle NBP.

Proprietà chimico-fisiche: polvere cristallina bianca o quasi, inodore o quasi, dal sapore amaro. Molto solubile in acqua (1:5), praticamente insolubile in alcool, in cloroformio e in etere.

Il punto di fusione, è di 240°C (forma usuale) oppure di 198°C.

Il pH di una soluzione acquosa all'1% è compreso tra 3,5 e 5,5.

100 mg di idrossiclorochina solfato sono approssimativamente equivalenti a 77 mg di idrossiclorochina base.

Idrossiclorochina 50mg/mL sospensione

Riferimento: Medicamenta online

Nome preparazione: idrossiclorochina 50mg/mL

Forma farmaceutica: sospensione

Uso in pediatria Sì

Tipo di preparazione magistrale

Lotto standard 50 mL

Idrossiclorochina solfato quantità: mg 2500 (in assenza di materia prima 12,5 cpr di Idrossiclorochina cpr medicinale di origine industriale*)



Glicerina quantità: g 7,5

Sciroppo semplice quantità: q.b. a mL 50

*eccipienti presenti nel medicinale di origine industriale

Cappa per polveri

Vetreteria di laboratorio standard

Metodo di allestimento

- 1) Si trituranò in mortaio 13 cpr di idrossiclorochina medicinale di origine industriale (200 mg di Idrossiclorochina solfato pari a 155 mg di idrossiclorochina base/cpr)
- 2) Si pesa la quantità di polvere (equivalente a 2500 mg di idroclorochina solfato)
- 3) Si incorpora la polvere nella quantità di glicerina (7,5 g), preventivamente pesata nel becher.
- 4) Si trasferisce il tutto in un cilindro graduato e si porta a volume con sciroppo semplice, tenendo conto dell'aliquota di acqua depurata (5 mL pari al 10% del volume totale da allestire) che viene utilizzata per garantire il trasferimento quantitativo da cilindro a becher, nel quale si lascia sotto agitazione per almeno 10 minuti. La sospensione dopo 2 ore risponde ai controlli di qualità del preparato previsti dalle NBP (pag. 1422), cioè aspetto e ridispersibilità delle fasi.
- 5) Si confeziona in flaconi di vetro ambrato.
- 6) Si etichetta secondo NBP
- 7) Si conserva in frigorifero tra 2-8 °C.

Durata della preparazione: come da Norme di Buona Preparazione (NBP)

Condizioni di conservazione: in frigorifero 2-8 °C

AVVERTENZE: Agitare bene prima dell'uso, Tenere lontano dalla portata dei bambini

CONTROLLI DI QUALITÀ DA ESEGUIRE: Aspetto e ridispersibilità delle fasi; contenitore a tenuta corretta, esecuzione delle procedure, etichettatura secondo NBP.

CONSIDERAZIONI GENERALI: L'idrossiclorochina solfato è un sale formato da un acido forte e una base debole. Nell'idrolisi, cioè in acqua, vince sempre il più forte dando una soluzione decisamente acida; si avrà pH tra 3 e 5. Il glicerolo è un triolo, dotato quindi di scarsa acidità, avrà quindi pH 5/6; il saccarosio non è un elettrolita quindi non manda ioni in soluzione e pertanto non influisce. Infine, l'acqua depurata non inciderà in alcun modo se non in quello di creare l'idrolisi. Il pH finale sarà quindi acido compreso tra 4/5.

Idrossiclorochina solfato mg 200 capsule

Riferimento bibliografico IJPC Vol.19, N.1, Jan.Feb.15, pag. 66

Per 100 capsule

Idrossiclorochina solfato	20 g
Idrossipropilmetilcellulosa	1.2 g
Magnesio stearato	1 g
Polietilenglicole 400	2 g
Polisorbato 80	2 g
Amido	1 g
Calcio fosfato dibasico	q.b.



Metodo di preparazione

1. Misurare accuratamente la quantità richiesta di ogni ingrediente per la quantità totale di capsule da allestire,
2. Miscelare bene idrossiclorochina solfato, idrossipropilmetilcellulosa, amido e calcio fosfato dibasico,
3. Miscelare insieme polietileglicole 400 e polisorbato 80 e incorporare alla polvere di cui al punto 2,
4. Unire il magnesio stearato e miscelare fino ad uniformità,
5. Incapsulare nel numero di capsule richiesto,
6. Confezionare in un contenitore resistente alla luce,
7. Etichettare come previsto dalla farmacopea, tenere lontano dalla portata dei bambini, uso solo dietro presentazione di ricetta medica,
8. Stabilità secondo FU.

3. FORMULAZIONI PEDIATRICHE

Di seguito si riportano formulazioni preferibilmente di uso pediatrico. Ciò non esclude la possibilità di ricorrere alle preparazioni, sopra descritte, anche per la pediatria.

Sospensioni Orali (l'utilizzo di questa forma farmaceutica si rende necessario per pazienti pediatrici e per i pazienti che non sono in grado di deglutire la compressa o la capsula).

4. PARERE DELL' EDQM -EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES SU IDROSSICLOROCHINA SOLFATO (USO PEDIATRICO)

https://www.edqm.eu/sites/default/files/edqm_paedform_hydroxychloroquine_table.pdf

Idrossiclorochina solfato

Parere di esperti per la preparazione estemporanea: l'idrossiclorochina solfato è una molecola facilmente solubile. Ci si aspetta che la manipolazione della formula possa avere un minimo impatto sulla biodisponibilità del principio attivo.

Le preparazioni liquide orali allestite estemporaneamente, descritte in letteratura, mostrano che le compresse possono essere disperse in varie basi acquose. Quando la base commerciale descritta non è disponibile è possibile utilizzare qualsiasi base acquosa. (solubilità in acqua 1:5)

Plöger GF, Hofsäss MA, Dressman JB. J Pharm Sci 2018;107(6):1478-88

La rimozione della filmatura solitamente non è necessaria prima della frantumazione, ma il farlo può rendere più facile la frantumazione ed i processi successivi.

Le compresse possono essere triturate per allestire capsule con il dosaggio adeguato. Usare il mortaio può comportare una perdita di principio attivo.

Si ricorda che i dosaggi presenti in commercio contengono idrossiclorochina solfato; per la conversione in idrossiclorochina base si rimanda al seguente calcolo:

100 mg di idrossiclorochina solfato sono approssimativamente equivalenti a 77 mg di idrossiclorochina base.

Elaborazione di una monografia per l'allestimento di una sospensione di idrossiclorochina



solfo

Draft USP consultazione pubblica fino al 31 luglio 2020

Vedi allegato 1

**Sospensione Orale di idrossiclorochina solfato 25 mg/mL
Idrossiclorochina solfato compresse (Sandoz) o polvere 2500 mg**

Miscela 1:1 di Ora-Plus (Perrigo) e Ora-Sweet SF (Perrigo) q.b. a 100 mL

- Porre le compresse o la polvere di idrossiclorochina solfato in un contenitore adatto. Se si utilizzano le compresse aggiungere una piccola quantità del veicolo per coprire le compresse e
- Lasciare in ammollo per 15 minuti.
- Mescolare bene per formare una pasta liscia.
- Aggiungere una quantità sufficiente di veicolo fino a rendere versabile il contenuto.
- Trasferire il contenuto in modo graduale e quantitativo in un contenitore calibrato usando il resto del veicolo fino a portare al volume finale. Agitare per mescolare bene.
- Confezionare in contenitori stretti e resistenti alla luce. Conservare in frigorifero o a temperatura ambiente controllata.

Validità: 60-90 giorni (a seconda dei dati di stabilità)

Etichettatura: va agitata bene prima dell'uso.

La sospensione orale allestita da polvere di idrossiclorochina solfato ha pH compreso tra 3,6 - 4,6
La sospensione orale allestita dalle compresse di idrossiclorochina solfato ha pH compreso tra 4,4 - 5,4

Dopo che la monografia è stata pubblicata in PF, il comitato di esperti ha rivalutato i dati e intende apportare alcune modifiche prima della pubblicazione nell'USP-NF. In particolare:

- utilizzare un ingrediente farmaceutico attivo sfuso (API) per migliorare l'omogeneità del prodotto finito e l'allestimento da parte dei farmacisti;
- estendere da 60 a 90 giorni la stabilità in base ai risultati dei test di stabilità eseguiti.

a) Preparazione estemporanea 1 di idrossiclorochina 25 mg/mL

Riferimento bibliografico Nahata MC, Pai VB. *Pediatric Drug Formulations*. 7th Edition; Pesko LJ. *AmDruggist* 1993;207(4):57

Dosaggio: 25 mg/mL idrossiclorochina solfato pari a 19,35 mg/mL di idrossiclorochina base.

Metodo di preparazione: rimuovere il film di rivestimento da 15 compresse da 200 mg e sminuzzare il nucleo della compressa; aggiungere 15 mL di Ora-Plus e levigare per ottenere una pasta fine. Aggiungere i rimanenti 45 mL di Ora-Plus sciacquando il mortaio con acqua per irrigazioni e miscelare fino a 120 mL; riempire una bottiglia di vetro scuro.

Eccipienti: 200 mg compresse rivestite, Ora-Plus 60 mL, acqua sterile per irrigazione NF quanto basta a 120 mL



Conservazione: fino a 30 gg in bottiglie di vetro scuro a temperatura ambiente (secondo NBPi), nessun dato di stabilità microbiologica.

AVVERTENZE: 1 mL contiene 19,35 mg di idrossiclorochina base; AGITARE BENE PRIMA DELL'USO

b) Preparazione estemporanea 2 di idrossiclorochina 25 mg/mL

Riferimento bibliografico McHenry AR, Wempe MF, Rice PJ. *Int J Pharm Compd* 2017;21(3):251-4; Allen Loyd V Jr. *Int J Pharm Compd* 2017;21(6):494

Dosaggio: 25 mg/mL idrossiclorochina solfato pari a 19,35 mg/mL di idrossiclorochina base

Metodo di preparazione: frantumare Plaquenil compresse da 200 mg fino a polvere fin.; disperdere in una piccola quantità di OralMix: Oral Mix SF fino ad ottenere una pasta liscia. Aggiungere la rimanente quantità di Oral Mix : Oral Mix SF con il metodo della diluizioni geometriche fino al volume finale e miscelare bene.

Eccipienti: 200 mg compresse rivestite, OralMix :Oral Mix SF 1:1 (Medisca)

Conservazione: fino a 16 settimane in bottiglie di plastica a 4°C e 25°C, nessun dato di stabilità microbiologica

AVVERTENZE: 1 mL contiene 19,35 mg di idrossiclorochina base; AGITARE BENE PRIMA DELL'USO

Commenti e riferimenti:

Gli eccipienti che destano preoccupazione nell'uso pediatrico sono riportati in carattere **bold arancione**

Oral Mix: acqua purificata, sucrosio, glicerolo, **sorbitolo**, aroma ciliegia, cellulosa microcristallina, carmellosa, gomma xantana sodica, **K-carragenina**, sodio citrato, acido citrico, potassio sorbato, metilparabene, **simeticone**

Oral Mix SF: acqua purificata, glicerolo, **sorbitolo**, aroma ciliegia, cellulosa microcristallina, carmellosa, **saccarina sodica**, gomma xantana sodica, **K-carragenina**, sodio citrato, acido citrico, potassio sorbato, metilparabene, **propilparabene**, **simeticone**

OraPlus: acqua purificata, cellulosa microcristallina, carmellosa, gomamxantana, **K-carragenina**, calcio solfato, fosfato trisodico, acido citrico, sodio fosfato, **dimeticone**, metilparabene, potassio sorbato

c) Preparazione estemporanea 3 di idrossiclorochina 25 mg/mL

Riferimento bibliografico *CompoundingToday.com, Formula numero 1995*

Idrossiclorochina solfato 25 mg/ML in Ora-Plus™ Sospensione

Idrossiclorochina solfato 2,5 g

Ora-Plus™ q.b. a 100 mL

Metodo di preparazione

1. calcolare la quantità esatta di ogni ingrediente per la quantità totale da preparare
2. pesare e/o misurare accuratamente ogni ingrediente
3. creare il nucleo della sospensione con la polvere di idrossiclorochina solfato e 15 mL di Ora-Plus™
4. diluire con il metodo delle diluizioni geometriche il nucleo della sospensione con la restante parte di Ora-Plus™ e miscelare fino ad ottenere una sospensione omogenea
5. confezionare in un contenitore che protegge dalla luce
6. etichettare con Uso orale, Tenere fuori dalla portata dei bambini, Agitare bene prima dell'uso

Note

È possibile utilizzare un'apparecchiatura Vortex oppure una piastra magnetica riscaldante.

Veicoli aggiuntivi, che possono essere utilizzati per la preparazione, sono una miscela 1 : 1 di Flavor Plus e FlavorSweet o il veicolo sospendente VersaPlus™.



AVVERTENZE: 1 mL contiene 19,35 mg di idrossiclorochina base; AGITARE BENE PRIMA DELL'USO

d) Preparazione estemporanea 4 di idrossiclorochina 25 mg/mL

Idrossiclorochina solfato 25 mg/mL Liquido Orale (Sospensione 160 mL)

Riferimento bibliografico: Medisca® Network Inc., Technical Support Service, Formulation Chemistry Department

Metodo di preparazione

Idrossiclorochina solfato 200 mg compresse 20 unità

Medisca Oral Mix SF (veicolo sospendente aromatizzato senza zucchero) 8 + 80 + q.b. a 160 mL

Proteggere dalla luce, se possibile

Per tenere conto dei possibili errori durante la preparazione si suggerisce di misurare un ulteriore 3-5% di ogni ingrediente.

1. Pesare 21 compresse di idrossiclorochina solfato e segnare il peso totale.
2. Calcolare il peso medio di ogni compressa; dividere per il numero di compresse per ottenere il peso medio di una compressa contenente 200 mg di idrossiclorochina solfato.
3. Calcolare il peso della polvere equivalente a 20 compresse e pesare esattamente la polvere equivalente a 20 compresse.
4. Calcolare la quantità di polvere in eccesso (3-5%) per compensare eventuali errori e sommarla alla quantità calcolata al punto 3.
5. Triturare 21 compresse fino a polvere omogenea, pesare la quantità esatta calcolata al punto 4. Lavorare la polvere con mL8 del veicolo scelto fino a dispersione omogenea.
6. Continuare ad aggiungere il veicolo (80 mL) miscelando con un apparecchio a lame rotanti.
7. Continuare ad aggiungere il veicolo fino al volume finale di mL. 160, miscelando con un apparecchio a lame rotanti e ottenendo una dispersione omogenea.
8. Trasferire il prodotto in un contenitore adatto per la dispensazione, bottiglie di plastica ambrate.
9. Conservazione 90 gg a 4° o 21 °C secondo dati di stabilità Medisca.
10. Etichettare secondo FU e aggiungere le seguenti indicazioni: utilizzare secondo prescrizione medica; non superare le dosi consigliate; agitare prima dell'uso; tenere lontano dalla portata dei bambini; consultarsi con il medico o il farmacista in caso di terapie concomitanti; tenere refrigerato (non congelato) o a temperatura ambiente; chiudere il contenitore dopo l'uso; proteggere dalla luce; può compromettere capacità mentali o fisiche, prestare attenzione alla guida o ad utilizzare macchinari; contattare il farmacista in caso di reazioni avverse.

e) Preparazione estemporanea 5 di idrossiclorochina 30 mg/mL

<http://medicamentosmanipulados.blogspot.com/>

Stabilità dopo manipolazione magistrale: idrossiclorochina

Riferimento bibliografico Pesko LJ. Compounding: Hydroxychloroquine. AmDruggist 1993, 207:57

Idrossiclorochina 200 mg 15 cp

Veicolo sospendente q.b. a 100 mL

Metodo di preparazione

Triturare le compresse

Aggiungere una piccola quantità di agente sospendente e miscelare



Aggiungere secondo il metodo delle diluizioni geometriche il veicolo sospendente fino al raggiungimento del volume richiesto

La preparazione è stabile per 30 gg a temperatura ambiente

Veicolo sospendente per uso orale

Gomma xantana	0,05 g
Sorbitolo 70%	25 mL
Glicerina	10 mL
Saccarina	0,1 g
Metilparabeni	0,1 g
Acido citrico monoidrato	1,5 g
Citrato di sodio diidrato	2 g
Potassio sorbato	0,1 g
Acqua purificata q.b. a	100 mL

AVVERTENZE: AGITARE BENE PRIMA DELL'USO

f) Preparazione estemporanea 6 di idrossiclorochina 4 mg/mL

<http://medicamentosmanipulados.blogspot.com/>

Stabilità dopo manipolazione magistrale: idrossiclorochina

Riferimento bibliografico Nahata MC, Pai VB. *Pediatric Drug Formulations. 6th ed. Cincinnati, OH; Harvey Whitney Book*

Idrossiclorochinasolfato 400 mg	1 cp
Carbomellosa 1,5%	1,1 mL
Glicerolo	6 mL
Sciroppo semplice USP	35 mL
Acqua purificata preservata q.b. a	100 mL

Metodo di preparazione

1. Triturare le compresse
2. Aggiungere mL 35 di sciroppo e miscelare
3. Aggiungere carbomellosa e glicerolo
4. Aggiungere l'acqua fino al volume richiesto

La preparazione è stabile per 28 gg a temperatura ambiente

AVVERTENZE: Si ottiene una sospensione alla concentrazione di 4 mg/mL (400 mg/100 mL), pari a 3 mg/mL di idrossiclorochina base. AGITARE BENE PRIMA DELL'USO

5. MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE DISPONIBILI IN COMPRESSE

In ITALIA:

-Plaquenil 200 mg 30 compresse rivestite, idrossiclorochina solfato, Sanofi Spa

Eccipienti: lattosio monoidrato, povidone, amido di mais, magnesio stearato, opadry OY-L-28900 (ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido, lattosio monoidrato)

-Idrossiclorochina Doc 200 mg 30 compresse rivestite con film, idrossiclorochina solfato, DOC genetici srl



Eccipienti: Nucleo della compressa Amido di mais Calcio idrogeno fosfato diidrato (E341) Silice colloidale anidra (E551) Polisorbato 80 (E433) Amido di mais essiccato Talco (E553b) Magnesio stearato (E470b) 8 Rivestimento Ipromellosa (E464) Talco (E553b) Titanio diossido (E171) Macrogol 6000

Altri medicinali registrati fuori Italia:

-Plaquenil 200 mg compresse rivestite (Sanofi EU)

-Quensyl 200 mg compresse rivestite (Sanofi Germania)

Dosaggio: 200 mg di idrossiclorochina solfato, pari a 155 mg di idrossiclorochina base

Eccipienti: **amido di mais**, **lattosio monoidrato**, povidone, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 4000, **titanio diossido**

-Xanban (Aristo Spagna) / **Hydroxychloroquin** 200 mg compresse rivestite *-generico-* (Aristo Germania Portogallo; Acount Germania Regno Unito, Cf Olanda, DOC Generici Italia Olanda, Dr. Eberth Germania, Teva/Ratiopharm Germania Olanda Spagna) / **Hidroxicloroquina** (Basi Portogallo) / **Quinoric** (Bristol Cipro Regno Unito)

Dosaggio: 200 mg di idrossiclorochina solfato pari a 155 mg di idrossiclorochina base

Eccipienti; **amido di mais**, calcio idrogeno fosfato diidrato, silice colloidale anidra, **polisorbato 80**, talco, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 6000, **titanio diossido**

-Dolquine compresse rivestite (Products&Technology Spagna)

Dosaggio: 200 mg di idrossiclorochina solfato pari a 155 mg di idrossiclorochina base

Eccipienti: cellulosa microcristallina, calcio idrogenofosfato, crosopovidone, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 6000, **titanio diossido**

-Hydroxychloroquine 200 g compresse rivestite (Blackrock Regno Unito)

Dosaggio: 200 mg di idrossiclorochina solfato pari a 155 mg di idrossiclorochina base

Eccipienti: **amido di mais**, **lattosio monoidrato**, ipromellosa, magnesio stearato, talco, macrogol 6000, **polisorbato 80**, **titanio diossido**, ossido di ferro giallo

-Ercoquin compresse rivestite (Meda Germania)

Dosaggio: 250 mg di idrossiclorochina solfato pari a 194 mg di idrossiclorochina base

Eccipienti: **amido di mais**, **lattosio monoidrato**, cellulosa microcristallina, povidone, silice, magnesio stearato, talco, ipromellosa, glicerolo, **polisorbato 80**, macrogol 6000, **titanio diossido**, sucrosio, metilparaidrossibenzoato, **propilparaidrossibenzoato**, ossido di ferro

-Hydroxychloroquine 300 mg compresso rivestire (Blackrock Regno Unito)

Dosaggio: 300 mg di idrossiclorochina solfato pari a 233 mg di idrossiclorochina base

Eccipienti: **amido di mais**, **lattosio monoidrato**, croscarmellosa sodica, ipromellosa, magnesio stearato, talco, macrogol 6000, **polisorbato 80**, **titanio diossido**

-Plaquinol 400 mg (Alfasigma Portogallo)

Dosaggio: 400 mg di idrossiclorochina solfato pari a 310 mg di idrossiclorochina base

Eccipienti: **amido di mais**, calcio idrogeno fosfato diidrato, magnesio stearato, **tartrazina (E102)**

6. PRODOTTI NON PIU' COMMERCIALIZZATI

-Duplaxil (LaboratoriosGebroPharma Spagna), contenente 400 mg di sale solfato pari a 310 mg di idrossiclorochina base; **amido di mais**, calcio idrogeno fosfato, povidone, magnesio stearato, rivestimento Opadry II (a base di polivinilalcol)



-Hydroxychloroquinesulfate (Aristo Pharma Iberia SL Portogallo), contenente 200 mg di idrossiclorochina solfato; **amido di mais**, calcio idrogeno fosfato diidrato, silice colloidale anidra, **polisorbato 80**, talco, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 6000, **titanio diossido** (E171)

-Hydroxychloroquinesulfate (Laboratorios Basi – Industria Farmaceutica SA Portogallo), contenente 200 mg di idrossiclorochina solfato; **amido di mais**, calcio idrogeno fosfato diidrato, silice colloidale anidra, **polisorbato 80**, talco, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol, **titanio diossido** (E171), acqua purificata.

Di seguito sono riportate formulazioni per allestire basi per sospensione

7. BASE PER SOSPENSIONE ORALE

Composizione USP Official Monographs / oral suspension NF 33 "vehicle for oral suspension"

Sistema A: sostanze con funzione sospendente/flocculante e viscosizzante

		<i>funzione</i>
Cellulosa microcristallina	800 mg	<i>agente flocculante/sospendente anionico</i>
Xantangum	200 mg	<i>viscosizzante anionico</i>
Carragenina	150 mg	<i>viscosizzante anionico</i>
Carbossimetilcellulosa sodica	25 mg	<i>agente flocculante/sospendente anionico</i>

È possibile aggiungere, quale agente flocculante, un sale anionico bivalente o trivalente, per esempio fosfati.

Sistema B: sistema tampone

Acido citrico	250 mg
Sodio fosfato dibasico	120 mg

È possibile modificare il pH utilizzando un diverso sistema tampone, compatibilmente con la stabilità della sospensione e con l'efficacia del sistema preservante scelto.

Sistema C: sistema preservante

Potassio sorbato	100 mg
Metilparabene	100 mg

Agente antischiuma

Simeticone	0,1 mL
------------	--------

Può essere aggiunto per evitare la formazione di schiuma, qualora sia necessario agitare il preparato per disperdere l'eventuale sedimento

Acqua depurata	q.b. a 100 mL
----------------	---------------

Per migliorare la palatabilità può essere aggiunta la base per preparazioni liquide con saccarosio o desaccarata descritta nel capitolo "preparazioni farmaceutiche specifiche" F.U.I. XII ed. in proporzione tale da non modificare la stabilità della sospensione (al massimo 1:1).

Incompatibilità della base

La base è incompatibile con sostanze cationiche.

Valore aggiunto della preparazione

L'allestimento di una base per sospensioni si rende necessaria tutte le volte che è indispensabile allestire una formulazione liquida orale con un principio attivo insolubile in acqua. Le basi già pronte disponibili in commercio per l'allestimento di sospensioni orali si differenziano dalla formula riportata per l'utilizzo di un diverso sistema A (sistema sospendente/flocculante e viscosizzante), oppure per un diverso sistema B (diverso tampone e quindi diverso pH) o per l'aggiunta di elettroliti con attività flocculante.



Preparazione della base

Calcolare la quantità di ogni eccipiente richiesto per la quantità desiderata da allestire.

Scaldare circa il 90 % dell'acqua a 70-75 gradi centigradi.

Sciogliere il metilparabene, seguito da acido citrico, sodio fosfato dibasico e potassio sorbato.

Rimuovere dalla fonte di calore e aggiungere lentamente cellulosa microcristallina, gomma xantana, carragenina e carbossimetilcellulosa nella soluzione.

Continuare ad agitare lentamente fino a che siano completamente idratate, aggiungere poi il simeticone e continuare ad agitare.

Aggiungere acqua e portare a volume, regolando il pH, se necessario.

La flocculazione nella formula proposta è ottenuta mediante aggiunta di polimeri e risulta meno sensibile all'aggiunta di elettroliti, conservanti e aromatizzanti. L'allestimento necessita di un'agitazione non vigorosa.

Pesare il principio attivo necessario per la quantità richiesta, prevedendo una perdita di lavorazione di circa il 10 %.

Triturare il principio attivo in polvere, insolubile in acqua, fino ad avere una granulometria minore almeno di 180 mcm, utilizzando il setaccio corrispondente. (È stato scelto il valore di 180 mcm riferendosi al capitolo "classificazione granulometrica delle polveri mediante setacciatura" F.U. XII ed., nelle monografie di allestimento di sospensioni in farmacia riportate in letteratura ci si riferisce a "fine powder", cioè secondo USP D50 125-180 mcm).

Potrebbe essere necessario durante la triturazione in mortaio setacciare la polvere ottenuta dopo qualche minuto, per rimuovere la polvere con la granulometria richiesta e continuare così fino ad ottenimento di una granulometria omogenea. È importante ottenere una polvere con una ristretta distribuzione della granulometria.

Si umetta la polvere per migliorarne la bagnabilità con glicerina, etanolo o glicole propilenico, compatibilmente con le indicazioni della formula e con l'età del paziente.

Levigare con una minima quantità della base per sospensione fino ad ottenere una pasta morbida.

Aggiungere la parte restante della "base per sospensione" secondo il metodo delle diluizioni geometriche.

Portare a volume, eventualmente miscelando con mortaio e pestello fino ad un'uniforme distribuzione del farmaco.

Controlli di qualità Verificare il pH. Verifica l'eventuale presenza del precipitato che se presente deve essere facilmente dispersibile per semplice agitazione.

Modalità d'uso e posologia secondo prescrizione medica. Per un quadro completo di indicazioni, modalità d'uso, effetti collaterali, avvertenze e interazioni riferirsi al medico prescrittore.

Data limite di utilizzazione 6 mesi la base, compatibilmente con la stabilità del principio attivo e in assenza di ulteriori informazioni riguardanti la stabilità del preparato la data limite di utilizzazione è di 14 giorni.

Note Non estendere la data di scadenza per la scarsa stabilità del principio attivo in sospensione.

Etichetta Conservare in luogo fresco. Non utilizzare il preparato se si nota formazione di precipitato che non si risospende per semplice agitazione. Riportare in etichetta tutte le diciture dettate dalla natura del principio attivo.

Tipo di ricetta In base al regime di dispensazione del principio attivo presente.

Adempimenti del farmacista Quelli dettati dalla natura del principio attivo prescritto.

Fonti bibliografiche

- Procedure integrali delle NBP SIFAP-AFI-SIFO accreditate dalla FOPI documento 6 "sospensioni orali"
- USP Official Monographs / oral suspension NF 33 "vehicle for oral suspension" pag. 779
- International journal of pharmaceutical compounding september/october 2015 pag 413 e pagg. 428-431
- "Stability of levothyroxine, doxyciline, hydrocorisone and pravastatine in liquid dosate forma stored al two temperatures", pagg .420-427



- "Stability assessment of 10 active pharmaceutical ingredients compounded in Syrspond SF", schede tecniche ORA-PLUS, ORA-BLEND Perrigo- Australia
- Medicamentapag 341 "le sospensioni",
- Remington "the science and practice of pharmacy" 22 st edition
- Lippincott "suspensions", suspension ingredients and preparations of suspensions",
 - Martindale, The complete drug reference,
 - Amorosa, Principi di tecnica farmaceutica " le sospensioni", Tinarelli Bologna ,
 - Dekker " Modernpharmaceutics " quarta edizione,
- Handbook of pharmaceutical excipients, Ph.Press,
- Handbook of extemporaneous preparations Ph.Press,
 - Pharmaceutical compounding and dispensing, Ph. Press

8. BASE PER SOLUZIONE ORALE (PHARMACEUTICAL COMPOUNDING – USP)

Sucrosio	80 g
Glicerina	5 g
Sorbitolo	5 g
Sodio Fosfato Dibasico	120 mg
Acido citrico	200 mg
Potassio Sorbato	100 mg
Metilparabene	100 mg
Acqua purificata q.b. a	100 mL

Metodo di preparazione

1. Calcolare la quantità esatta per ogni sostanza richiesta dalla preparazione
2. Accuratamente pesare o misurare ogni ingrediente
3. Scaldare mL 30 di acqua a 70-75°C
4. Aggiungere glicerina e metilparabene e agitare fino a completo discioglimento
5. Aggiungere sodio fosfato di basico, acido citrico, potassio sorbato e sorbitolo e miscelare bene
6. Aggiungere il sucrosio e agitare fino a completa dissoluzione, rimuovere dal riscaldamento e lasciare raffreddare
7. Portare a volume con acqua purificata. Aggiustare il pH se necessario (tra 4 e 5)
8. Confezionare in un contenitore resistente alla luce e in un luogo a temperatura controllata
9. Etichettare come soluzione adatta per soluzioni e sospensioni ad uso orale
10. Utilizzare entro 6 mesi dalla data di preparazione.

FAST ORAL SOLUTION PUCCINI; Riferimento bibliografico: U.M. Musazzi, D. Zanon, C.M.G. Gennari, M. Fortini, N. Maximova, F. Cilurzo, P. Minghetti. Data on chloroquine/hydroxychloroquine content in compounded oral suspension after filtration and centrifugation. Data in Brief (2020) 32:106116, doi: 10.1016/j.dib.2020.106116);

Composizione (100g):

Saccarosio	54 g;
Glicerolo	5 g;
Sorbitolo	4 g;
Acido citrico	0,07 g;
Sodio fosfato bibasico	0,09 g;
Potassio sorbato	0,1 g;
Acqua altamente depurata q.b. a	100 g.