

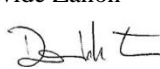

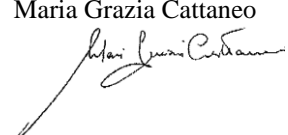


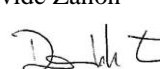
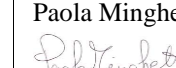
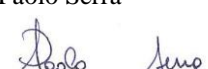




Istruzione Operativa per l'allestimento di preparati magistrali a base di cloroquina

INDICE

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	2
1.1 Indicazioni per l'utilizzo di cloroquina nel trattamento del COVID-19	2
2. FORMULAZIONI	3
2.1 Cloroquina solfato	3
2.2 Cloroquina fosfato	3
2.3 Sospensioni Orali secondo EDQM	5
2.4 Formulazioni estemporanee	7
3. CLOROCHINA NELLE FARMACOPEE	9
4. MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE DISPONIBILI IN COMPRESSE	9
4.1 In Italia:	9
4.2 Altri medicinali registrati fuori Italia:	10
5. PRODOTTI NON COMMERCIALIZZATI	10
6. BASE PER SOSPENSIONE ORALE	11
7. BASE PER SOLUZIONE ORALE (PHARMACEUTICAL COMPOUNDING – USP)	13
8. ALTRE BASI PER SOLUZIONE ORALE	14

STATO DELLE REVISIONI:

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
00	28/04/2020	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	29/01/2021	Introduzione capitolo 8 "Altre basi per soluzione orale"	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 cloroquina 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 cloroquina, da somministrare a pazienti adulti e pediatrici.

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 cloroquina 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, la cloroquina dovrebbe essere utilizzata preferibilmente nel contesto degli studi clinici. Al di fuori degli studi clinici, può essere utilizzata 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_idrossicloroquina_GP_consolidat+a+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.04.01_comunicazione_Ema_su_cloroquina_e_idrossicloroquina.pdf/ef9a36eb-bd73-5161-9fd7-369b967e3ab9

I prodotti contenenti cloroquina 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).



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

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. La cloroquina non deve essere somministrata a pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo, da patologie degli organi ematopoietici, da carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo; sintomo: anemia emolitica), da miastenia grave, in corso di gravidanza (eccetto che per la profilassi ed il trattamento della malaria) e durante l'allattamento. La cloroquina non deve essere impiegata nei pazienti con psoriasi, porfiria (anomalia metabolica), epilessia, gravi nefropatie ed epatopatie.

2. FORMULAZIONI

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

2.1 Cloroquina solfato

Proprietà chimico-fisiche: polvere cristallina bianca o quasi bianca. Molto solubile in acqua (1:3), molto poco solubile in alcool, insolubile in cloroformio e in etere.

p.f. = 208°C

Il pH di una soluzione acquosa al 10% è compreso tra 4 e 5.

La soluzione può essere sterilizzata a caldo.

Bibliografia di riferimento: Medicamenta online

2.2 Cloroquina fosfato

Proprietà chimico-fisiche: polvere cristallina bianca o quasi, inodore, di sapore amaro, igroscopica. Per esposizione all'aria cambia lentamente colore. Molto solubile in acqua, molto poco solubile in alcool, cloroformio, benzene, etere e metanolo. Esistono due forme polimorfe: una più comune macrocristallina e un'altra microcristallina.

p.f. = 193-195°C (forma macrocristallina); 215-218°C (forma microcristallina)

Il pH della soluzione acquosa al 10% è compreso tra 3,8 e 4,3.

Incompatibilità chimico-fisiche: la cloroquina si lega in maniera dipendente dal pH a diversi materiali. Si consiglia di usare materiale di laboratorio in borosilicato o polistirene, dal momento che il legame con la cloroquina sembra essere minimo.



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

Nome preparazione: clorochina fosfato 50mg/mL

Forma farmaceutica: sospensione

Uso in pediatria: Sì

Tipo di preparazione: magistrale

Lotto standard: 50 mL

Clorochina fosfato quantità: mg 2500 (in assenza di materia prima 10 cpr di Clorochina Bayer® medicinale di origine industriale*)

Composizione:

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

2.2.1 Metodo di allestimento

Si trituranò in mortaio 10 cpr di clorochina Bayer® (250 mg di clorochina fosfato pari a 155 mg di clorochina base/cpr)

Si pesa la quantità di polvere (equivalente a 2500 mg di clorochina fosfato).

Si incorpora la polvere nella quantità di glicerina (7,5 g), preventivamente pesata nel becher.

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. Si confeziona in flaconi di vetro ambrato.

Si etichetta secondo NBP.

Si conserva in frigorifero tra 2-8 °C.

Durata della preparazione: non ci sono ad oggi dati sulla stabilità

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



Al momento non sono disponibili dati di stabilità chimico-fisica relativi a CQ 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.

Bibliografia di riferimento:

1. Verbeeck RK, Junginger HE, Midha KK et al. *J Pharm Sci* 2005; 94 (7): 1389-95
2. *Oralia.nl*
3. Ferreira AO, Polonini HC, Silva SL, et al. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 118: 105-12
4. USP-NF
5. Allen, Erickson. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(18):1915-20
6. Nahata, Pai. *Pediatric Drug Formulation*, 7° ed.
7. Mirochnik M, et al. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13(9): 827-8
8. <http://medicamentosmanipulados.blogspot.com/>
9. Nahata MC, Pai VB, Hipple TF. *Pediatric Drug Formulations*, 5th ed. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books Company; 2003
10. Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. *Extemporaneous Formulations. The Children's Hospital of Philadelphia. Bethesda, MD: ASHP; 2003*
11. *Chloroquine Phosphate Oral Suspension. The Hospital for Sick Children. Disponibile em. <http://www.sickkids.on.ca>. Accesso em: 10 de agosto de 2005*
12. Allen LV, Erickson MA. *Stability of Alprazolam, Chloroquine Phosphate, Cisapride, Enalapril Maleate, and Hydralazine Hydrochloride in Extemporaneously Compounded Oral Liquids. Am J Health-Syst Pharm.* 1998; 55: 1915-20
13. Woods DJ. *Formulation in Pharmacy Practice*. 2nd ed. Dunedin, NZ: PharmInfoTech; 2001
14. *Principi attivi insolubili in acqua - pag. 38, Puntoeffe N.5 - marzo 2016*
15. *Pharmaceutical Compounding – USP*

2.3 Sospensioni Orali secondo EDQM

(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)

2.3.1 Parere dell' EDQM -European Directorate for the Quality of Medicines- (uso pediatrico)

Riferimento bibliografico: *EDQM PaedForm Chloroquine tablef*

2.3.1.1 Cloroquina

Riferimento bibliografico: *Verbeeck RK, Junginger HE, Midha KK et al. J Pharm Sci 2005; 94 (7): 1389-95*

La cloroquina fosfato è un farmaco altamente solubile (classe BCS I). Si prevede che la manipolazione della formulazione avrà un impatto minimo sulla biodisponibilità. **I liquidi orali preparati estemporaneamente descritti in letteratura mostrano che le compresse possono essere disperse in varie basi acquose. Quando le basi commercializzate descritte non sono disponibili, è possibile utilizzare ogni base acquosa.** La rimozione del rivestimento non è generalmente necessaria prima di frantumare le compresse, ma può facilitare la frantumazione e l'ulteriore allestimento. Le compresse possono essere frantumate per allestire capsule con dosaggio

adeguato. L'uso di un mortaio per frantumare le compresse potrebbe comportare una perdita del principio attivo.

(Oralia.nl)

Durante la manipolazione delle compresse, prestare attenzione alla salificazione; 160 mg di cloroquina fosfato equivalgono a 100 mg di cloroquina base.

Prodotto	Concentrazione	Come formulare	Eccipienti	Commenti
Preparazione estemporanea <i>Ferreira AO, Polonini HC, Silva SL, et al. J Pharm Biomed Anal 2016; 118: 105-12</i>	15 mg/mL cloroquina fosfato, equivalenti a 9,33 mg cloroquina base	4,5 g di cloroquina fosfato polvere (Fagron US) sono pesati e triturati in un mortaio; si aggiunge una piccola quantità di Liquido SyrSpend® SF pH4 ciliegia (Fagron) si mescola fino ad ottenere una pasta uniforme; Liquido SyrSpend® SF pH4 ciliegia si aggiunge in porzioni geometriche fino a 300 mL si miscela; si confeziona in flaconi di vetro pyrex (con filtro UV)	Liquido SyrSpend® SF pH4 ciliegia 473 mL: amido modificato, <u>sucralosio</u> , aroma di ciliegia artificiale, benzoato di sodio (0,09%), citrato di sodio, acido citrico, acido malico, <u>simeticone</u> , acqua purificata	Conservazione: fino a 3 mesi in bottiglia di vetro ambrato; stabile in frigorifero (2-8°C) e a temperatura ambiente (20-25°C); nessun dato su stabilità microbiologica
Preparazione estemporanea <i>USP-NF</i>	15 mg/mL cloroquina fosfato, equivalenti a 9,33 mg cloroquina base	Triturare 3 compresse di Aralen® 500 mg; aggiungere 15 mL di veicolo e mescolare fino ad ottenere una pasta; aggiungere il veicolo gradualmente fino a 100 mL, confezionare in contenitori di vetro ambrato	Compresse Aralen® + OraSweet*: OraPlus* 1:1	Conservazione: 60 giorni stabile a temperatura ambiente o nel frigorifero
Preparazione estemporanea <i>Allen, Erickson. Am J Health Syst Pharm 1998; 55(18):1915-20</i>	15 mg/mL cloroquina fosfato, equivalenti a 9,33 mg cloroquina base	Triturare 3 compresse di Aralen® 500 mg; aggiungere 15 mL di veicolo e mescolare fino ad ottenere una pasta; aggiungere il veicolo gradualmente fino a 100 mL, riempire fiale di plastica ambrate	Compresse Aralen® + 1) OraSweet*: OraPlus* 1:1, 2) OraSweet SF*: OraPlus* 1:1, 3) Sciroppo di ciliegia: sciroppo semplice NF 1:4	Proteggere dalla luce; Agitare bene prima dell'uso; 60 giorni di stabilità a 20°C (stabile anche a 5°C); nessun dato sulla stabilità microbiologica
Preparazione estemporanea <i>Nahata, Pai. Pediatric Drug Formulation, 7° ed.</i>	16,67 mg/mL cloroquina fosfato, equivalenti a 10 mg/mL cloroquina base	Rimuovere il rivestimento (film) da 4 compresse di Aralen® 500 mg con un tovagliolo di carta inumidito; tritare i nuclei delle compresse, aggiungere un piccolo volume di acqua sterile e mescolare fino ad ottenere una pasta; aggiungere il veicolo gradualmente fino a 120 mL	Compresse Aralen® + acqua sterile q.b. + sciroppo di ciliegia NF	Nessun dato di stabilità
Preparazione estemporanea <i>Mirochnik M, et al. Pediatr Infect Dis 1994; 13(9): 827-8</i>	16,67 mg/mL cloroquina fosfato, equivalenti a 10 mg/mL cloroquina base	Rimuovere il rivestimento (film) da 2 compresse di Aralen® da 500 mg e tritare i nuclei delle compresse; aggiungere un piccolo volume di acqua sterile e mescolare fino ad ottenere una pasta. Aggiungere il veicolo gradualmente fino a 60 mL; confezionare in bottiglie di vetro ambrato	2 Compresse Aralen® + Acqua sterile per irrigazione NF, sciroppo ciliegia q.b a 60 mL	Conservazione: fino a 4 settimane in bottiglia di vetro ambrato; stabile in frigorifero a 5°C, a temperatura ambiente e a 29°C (scarsa giustificazione per dati)



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



Gli eccipienti che destano preoccupazione per i bambini sono in **grassetto nero**.

*OraSweet: acqua purificata, saccarosio, glicerolo, **sorbitolo**, aroma di agrumi, acido citrico, fosfato di sodio, metilparabene, sorbato di potassio

*OraSweet SF: acqua purificata, glicerolo, **sorbitolo**, saccarina sodica, gomma di xantano, aroma, acido citrico, citrato di sodio, metilparabene (0,03%), **propilparabene** (0,008%), sorbato di potassio (0,1%)

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

Sciroppo ciliegia NF: succo di ciliegia, saccarosio, **etanolo** (2%), acqua purificata

Sciroppo NF: saccarosio (85%), acqua purificata.

2.4 Formulazioni estemporanee

a) Preparazione estemporanea 1 : Clorochina 10mg/mL

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

Riferimento bibliografico: Nahata MC, Pai VB, Hipple TF. Pediatric Drug Formulations, 5th ed. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books Company; 2003

Composizione:

Clorochina compresse 500 mg	2 cp
Sciroppo di ciliegia	60 mL
Acqua q.b. a	100 mL

Metodo di preparazione

1. polverizzare le compresse
2. aggiungere 10 mL di acqua e miscelare fino all'ottenimento di una pasta
3. aggiungere a piccole porzioni lo sciroppo mescolando ad ogni aggiunta accuratamente
4. portare a volume con acqua fino alla concentrazione di clorochina pari a 10 mg/mL
5. preparazione stabile 28 gg a temperatura ambiente o refrigerata

b) Preparazione estemporanea 2 : Clorochina fosfato 16.67 mg/mL

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

Riferimento bibliografico: Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. Extemporaneous Formulations. The Children's Hospital of Philadelphia. Bethesda, MD: ASHP; 2003

Composizione:

Clorochina fosfato compresse 500 mg	4 cp
Acqua purificata	20 mL
Sciroppo di ciliegia q.b. a	120 mL



Metodo di preparazione

1. Polverizzare le compresse
2. Aggiungere acqua e mescolare fino ad ottenere una pasta omogenea
3. Aggiungere a piccole porzioni lo sciroppo mescolando ad ogni aggiunta accuratamente
4. Portare a volume fino alla concentrazione di cloroquina pari a 10 mg/mL (cloroquina base 10 mg corrisponde a cloroquina fosfato 16,7 mg)
5. Preparazione stabile 28 gg a temperatura ambiente o refrigerata

c) Preparazione estemporanea 3 : Cloroquina 25 mg/mL

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

Riferimento bibliografico: Chloroquine Phosphate Oral Suspension. The Hospital for Sick Children. Disponível em. <http://www.sickkids.on.ca>. Acesso em: 10 de agosto de 2005

Composizione:

Cloroquina fosfato compresse 250 mg	10 cp
Sciroppo semplice BP	30 mL
Metilcellulosa 1% HSC q.b. a	100 mL

Metodo di preparazione

1. Triturare le compresse
2. Aggiungere 30 mL di sciroppo semplice fino ad ottenere una pasta
3. Aggiungere a porzioni geometriche il veicolo miscelando accuratamente dopo ogni aggiunta
4. Conservare in un contenitore di vetro
5. La preparazione è stabile 30 gg refrigerata

d) Preparazione estemporanea 4 : Cloroquina 15 mg/mL

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

Riferimento bibliografico: Allen LV, Erickson MA. Stability of Alprazolam, Chloroquine Phosphate, Cisapride, Enalapril Maleate, and Hydralazine Hydrochloride in Extemporaneously Compounded Oral Liquids. Am J Health-Syst Pharm. 1998; 55: 1915-20

Composizione:

Cloroquina fosfato compresse 500 mg	3 cp
Sciroppo di ciliegia q.b. a	100 mL

Metodo di preparazione

1. Triturare le compresse
2. Aggiungere 15 mL di sciroppo e miscelare per ottenere una pasta fine
3. Aggiungere a porzioni geometriche il veicolo miscelando accuratamente dopo ogni aggiunta



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



4. Conservare in un contenitore di vetro
5. La preparazione è stabile 60 gg a temperatura ambiente e refrigerata

e) Preparazione estemporanea 5 : Clorochina 20mg/mL

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

Riferimento bibliografico: Woods DJ. Formulation in Pharmacy Practice. 2nd ed. Dunedin, NZ: PharmInfoTech; 2001

Composizione:

Clorochina solfato 200 mg 10 cp
Sciropo Semplice BP q.b. a 100 mL

Metodo di preparazione

1. Triturare le compresse
2. Aggiungere 20 mL di sciropo e levigare fino ad ottenere una pasta
3. Aggiungere il restante sciropo in piccole porzioni, miscelando bene fino a raggiungere il volume finale
4. Il preparato è stabile 30 gg refrigerato

3. CLOROCHINA NELLE FARMACOPEE

Clorochina fosfato 250 mg compresse FU XII edizione pag. 1090

Clorochina fosfato compresse BP

Clorochina solfato compresse BP

4. MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE DISPONIBILI IN COMPRESSE

4.1 In Italia:

Clorochina Bayer 250 mg 30 compresse rivestite, clorochina fosfato, Bayer Spa Milano

Ogni compressa contiene 250 mg di clorochina fosfato pari a 155 mg di clorochina base

Eccipienti: amido di mais, talco, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 4000, biossido di titanio.



4.2 Altri medicinali registrati fuori Italia:

Prodotto	Concentrazione	Eccipienti	Commenti
Clorochina solfato			
Nivaquine® Sciroppo orale Sanofi, Francia	5 mg/mL clorochina base orale soluzione pari a 6,81 mg/mL clorochina solfato	acqua purificata, acido citrico monoidrato, aroma di caramello (E150) , estratto secco di caffè , saccarosio	
Nivaquine® Compresse Sanofi, Francia	100 mg clorochina base pari a 136 mg di clorochina solfato	gelatina , saccarosio , amido di grano , magnesio stearato, silice idratata	
Clorochina fosfato			
A-Cq® 100 compresse Ace Pharma Olanda	161 mg clorochina fosfato, pari a 100 mg clorochina base	lattosio monoidrato , amido di mais , mais pregelatinizzato, amido, crosprovidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra	
Klorokinofosfat 160 mg or 250 mg RPH Pharma Svezia	160 mg / 250 mg di clorochina fosfato, pari a 100 mg / 155 mg di clorochina base	diossido di titanio , cellulosa microcristallina, talco, magnesio stearato, silice colloidale, copolimeri dell'acido acrilico butil metacrilato (Eudragit E) , macrogol, vaniglia	
Avloclor® compresse Alleanza Prodotti farmaceutici Regno Unito	250 mg clorochina fosfato, pari a 155 mg clorochina base	amido di mais , magnesio stearato	
Delagil® compresse Bausch Health Canada, Ungheria, Irlanda	250 mg clorochina fosfato, pari a 155 mg clorochina base	fecola di patate, silice colloidale, magnesio stearato, carbomer, talco, polivinilico PVB	
Arechin® compresse Adamed Polonia	250 mg clorochina fosfato, pari a 155 mg clorochina base	fecola di patate , gelatina , magnesio stearato, silice colloidale	Probabilmente non disponibile a causa di lotti bloccati per l'uso in Polonia
Aralen® compresse rivestite con film Sanofi Stati Uniti	500 mg clorochina fosfato, pari a 311 mg clorochina base	cera carnauba, biossido di silicio colloidale, calcio dibasico fosfato, ipromellosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, glicole polietilenico, polisorbato 80 , amido pregelatinizzato, glicolato di amido di sodio, acido stearico, diossido di titanio	

Gli eccipienti che destano preoccupazione per i bambini sono in **grassetto nero**.

5. PRODOTTI NON COMMERCIALIZZATI

Resochin compresse Bayer (Germania, Portogallo) contengono 250 mg di sale fosfato pari a 155 mg di clorochina base; amido di mais, talco, magnesio stearato; ipromellosa, macrogol 4000, **biossido di titanio**

Resochin junior compresse Bayer (Germania) contengono 81 mg di sale fosfato pari a 50 mg di clorochina base; amido di mais, talco, magnesio stearato; ipromellosa, macrogol 4000, **biossido di titanio**



Clorochina fosfato soluzione iniettabile Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. (Portogallo), contiene 250 mg/5 mL di clorochina fosfato; cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

Gli eccipienti che destano preoccupazione per i bambini sono in **grassetto nero**.

6. 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>sostanza</i>		<i>funzione</i>
Cellulosa microcristallina	800 mg	<i>agente flocculante/sospendente anionico</i>
Xantan gum	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

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.



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

Preparazione 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. Verificare 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 prolungare la data di scadenza per la scarsa stabilità del principio attivo in sospensione.



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

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

1. *Procedure integrali delle NBP SIFAP-AFI-SIFO accreditate dalla FOFI documento 6 "sospensioni orali"*
2. *USP Official Monographs / oral suspension NF 33 "vehicle for oral suspension" pag. 779*
3. *International journal of pharmaceutical compounding september/october 2015 pag 413 e pagg. 428-431*
4. *"Stability of levothyroxine, doxycycline, hydrocortisone and pravastatin in liquid dosage form stored at two temperatures", pagg .420-427*
5. *"Stability assessment of 10 active pharmaceutical ingredients compounded in Syrspend SF", schede tecniche ORA-PLUS, ORA-BLEND Perrigo- Australia*
6. *Medicamenta pag 341 "le sospensioni",*
7. *Remington "the science and practice of pharmacy" 22 st edition*
8. *Lippincott "suspensions", suspension ingredients and preparations of suspensions",*
9. *Martindale, The complete drug reference,*
10. *Amorosa, Principi di tecnica farmaceutica " le sospensioni", Tinarelli Bologna ,*
11. *Dekker " Modern pharmaceuticals " quarta edizione,*
12. *Handbook of pharmaceutical excipients, Ph.Press,*
13. *Handbook of extemporaneous preparations Ph.Press,*
14. *Pharmaceutical compounding and dispensing, Ph. Press*

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

Composizione

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



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



3. Scaldare 30 mL 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.

8. ALTRE BASI PER SOLUZIONE ORALE

Di seguito sono riportate altre basi per soluzione orale in cui esistono evidenze in letteratura sulla stabilità del principio attivo.

- **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.