

Stefano Loiacono,¹ Stefania Consenti,¹ Chiara Volpato,² Alessandra Maestro,² Provasi Riccardo,³ Davide Zenoni,⁴ Paolo Rosa,¹ Davide Zanon²

¹Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Milano

²Pharmacy and Clinical Pharmacology Unit, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste,

³Pharmacy, University Hospital of Trieste

⁴Pharmacy, ASST Bergamo Est, Bergamo

Sospendere la terapia? Si può!

Il titolo di quest'articolo lascia volutamente spazio a diverse interpretazioni, che condividiamo pienamente e che, nel nostro piccolo, proviamo a mettere in pratica. L'idea di base è stata quella di censire tutti quei principi attivi, che non si trovano in commercio in forma farmaceutica di soluzione, sia questa una soluzione acquosa o una soluzione oleosa, piuttosto che una sospensione.

Un esempio su tutti sono le formulazioni per i pazienti pediatrici.

Nella pratica clinica può accadere che molti farmaci, presenti in commercio, non siano disponibili come formulazioni pediatriche specifiche (Nahata MC, 1999), ma che ci si trovi quindi di fronte alla necessità di dover "modulare" una determinata terapia in base alle esigenze del singolo paziente, adattandone il dosaggio, la forma farmaceutica e la palatabilità (Nunn AJ, 2003).

In questo contesto, la scelta di un'appropriata forma farmaceutica è indispensabile al fine di garantire un accurato dosaggio del principio attivo e consentire così una terapia più sicura ed efficace per ogni bambino.

Poiché la formulazione orale resta, in ambito pediatrico, la via di somministrazione più "compliant", la domanda che ci si dovrebbe porre qualora questa non fosse disponibile è la seguente: "Si può spezzare una compressa o aprire una capsula e sciogliere o sospendere una polvere?".

È ruolo del farmacista allestire medicinali con dosaggi personalizzati, il farmacista può ricorrere a forme farmaceutiche solide estemporanee, quali cachet e cartine, a partire dalle specialità medicinali in forma di dose singola autorizzate per gli adulti, quali compresse e capsule, frantumando o aprendo le stesse ed utilizzando il loro contenuto (Ernest TB, 2012). La polvere ottenuta può essere quindi ridistribuita in forme farmaceutiche come le capsule o le cartine, per poi essere successivamente dispersa in soluzione (Nunn AJ, 2003). È dovere del farmacista garantire la qualità e la sicurezza della preparazione attenendosi scrupolosamente a quanto previsto dalla Farmacopea Ufficiale Italiana.

La somministrazione di forme solide, che presentano una maggiore stabilità rispetto alle altre forme farmaceutiche, non sempre è attuabile. Il farmacista, in alternativa, può allestire formulazioni liquide, quali sciroppi o sospensioni, da somministrare *per os*, con il vantaggio di ottenere una maggiore flessibilità nel dosaggio (prelevando accuratamente la quantità desiderata con una siringa graduata) e di migliorarne la palatabilità. Tuttavia, la manipolazione del principio attivo, piuttosto che della singola compressa con i suoi componenti, pone diversi quesiti in merito alla stabilità chimico-fisica del farmaco ed alla sua conservazione.

Lo sciroppo è una soluzione acquosa contenente non meno del 45% di saccarosio, nella quale il principio attivo viene disiolto nella parte acquosa.

Le sospensioni sono sistemi dispersi bifasici formati da una fase interna, costituita da un solido finemente suddiviso, disperso uniformemente in una fase esterna

liquida o semi-liquida, acquosa o più raramente oleosa. Le sospensioni possono essere impiegate per uso orale, per uso esterno o per uso parenterale. Le sostanze solide che costituiscono la fase interna della sospensione, sono per definizione insolubili (o quasi) nel liquido disperdente e, per rimanere sospese, devono essere finemente suddivise in particelle dalle dimensioni comprese tra 0,1 e 100 µm (Bettoli F, 2003).

Uno dei principali limiti delle sospensioni, intrinseco alla formulazione stessa, è dato dalla sedimentazione. La velocità di formazione del sedimento è regolata dalla "legge di Stokes": questa formula è esemplificativa di come il fenomeno di sedimentazione possa venir ridotto sia riducendo le dimensioni delle particelle solide, sia aumentando la densità della fase liquida, nonché incrementando la viscosità della fase esterna. Per una sospensione farmaceutica la sedimentazione è un fenomeno accettabile, purché il sedimento formatosi sia facilmente ri-sospendibile per semplice agitazione, in modo da ricostituire l'iniziale uniformità di distribuzione. Solo ripristinando l'originale grado di suddivisione, è possibile garantire il rilascio della dose corretta.

Nell'allestimento di un galenico magistrale, il principio attivo tal quale rappresenta il componente di prima scelta per la preparazione; qualora la materia prima risulti indisponibile, può rendersi necessario utilizzare compresse e capsule, delle quali si devono tenere in considerazione anche gli eccipienti che le costituiscono e le relative proprietà, determinanti per conoscere la stabilità complessiva del prodotto e la metodica di rielaborazione.

Sono numerosi i vantaggi che si possono avere nell'utilizzo delle sospensioni, primo tra tutti quello di essere facilmente deglutite da parte della popolazione pediatrica e geriatrica che presenta maggiore difficoltà nell'assumere forme farmaceutiche solide.

In questi ultimi anni, la richiesta di sospensioni estemporanee ad uso pediatrico è aumentata in maniera esponenziale, comprovando non solo l'efficacia del trattamento ma anche l'indice di gradimento da parte dei pazienti.

Rispondendo al quesito iniziale nella Tabella 1 che segue sono raccolti farmaci per i quali, in base alla letteratura attuale, è possibile realizzare una sospensione.

Tabella 1. Farmaci per i quali, in base alla letteratura attuale, è possibile realizzare una sospensione.

Princípio Attivo	Concentrazione	Validità (giorni)	Bibliografia
Acetazolamide	25 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam, and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(16):1944-9.
Allopurinolo	20 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam, and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(16):1944-9.
Alprazolam	1 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of alprazolam, chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate, and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1998;55(18):1915-20.
Amiodarone	5 mg/ml	90	Nahata MC, Morosco RS, Hippel TF. Stability of Amiodarone in Extemporaneous Oral Suspensions Prepared from Commercially Available Vehicles. Journal of Pediatric Pharmacy Practice 1999; 4(July/Aug):186-9.
Amtriptilina	20 mg/ml	28	Nahata, M. Poster presentation/information provided by David Chinnock, Paddock Labs dchinnock@paddocklabs.com. ASHP Midyear Clinical Meeting, Dec 2004.
Amlodipina	1 mg/ml	91 a 4°C; 56 a 25°C	Nahata MC, Morosco RS, Hippel TF. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage forms. J Am Pharm Assoc 1999;39(3):375-7.
Amfotericina B	100 mg/ml	31	Dentinger PJ, Swenson CF, Anaizi NH. Stability of amphotericin B in an extemporaneously compounded oral suspension. Am J Health Syst Pharm 2001;58(11):1021-4.

segue Tabella 1. Farmaci per i quali, in base alla letteratura attuale, è possibile realizzare una sospensione.

Principio Attivo	Concentrazione	Validità (giorni)	Bibliografia
Aprepitant	20 mg/ml	90	Allen LV. Stability of Extemporaneously Prepared Oral Liquid Formulations–Part VII. Secundum Artem 2010;1(16):2.
Atenololo	2 mg/ml	90	Patel D Rph, Doshi DH Phd, Desai A Phd. Short-Term Stability of Atenolol in Oral Liquid Formulations. Int J Pharm Compd 1997;1(6):437-9.
Azatioprina (high)	50 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(18):2179-84.
Azatioprina (low)	10 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(18):2179-84.
Baclofene	5 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(18):2179-84.
Betanecolo	1 mg/ml	30	Schlatter JL, Saulnier JL. Bethanechol chloride oral solutions: stability and use in infants. Ann Pharmacother 1997;31(3):294-6.
Busulfano	2 mg/ml	30	Allen LV. Busulfan Oral Suspension. US Pharmacist 1990;(15):94-5.
Carbamazepina	200 mg/5 ml	30	Burkart GJ, Hammond RW, Akers MJ. Stability of extemporaneous suspensions of carbamazepine. Am J Hosp Pharm 1981;38(12):1929-31.
Carvedilolo	0,5 mg/ml	30	Buck ML, Pharm D, FCCP. Use of Carvedilol in Children With Cardiac Failure. Pediatr Pharm 2005;11(2).
Celecoxib	10 mg/ml	90	CHEO study data. 2008.
Chinidina	10 mg/ml	60	Allen LV, Erickson MA, Stability of Extemporaneously Prepared Pediatric Formulations using Ora-Plus® with Ora-Sweet® and Ora-Sweet®. Secundum Artem–Part III 1997;6(2).
Clopidogrel	7,5 mg/ml	14	Vanderbilt University Hospital Experience May 1, 2008. In consultation with Prescription Compounding Centers of America (PCAA) 1/9/03.
Clopidogrel	5mg/ml	60	Tynes CR, Livingston B, Patel H, Arnold JJ. Chiral Stability of an Extemporaneously Prepared Clopidogrel Bisulfate Oral Suspension. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT 2014;19(1):25-9. http://doi.org/10.5863/1551-6776-19.1.25
Clozapina	20 mg/ml	7	Ramuth J, Flanagan RJ, Taylor DM. A liquid clozapine preparation for oral administration in hospital. Pharm J 1996;257:190-1.
Dantrolene	25 mg/ml	30	Nahata MC, Hippel TF. Dantrolene Suspension. Pediatric Drug Formulations 4Th Edition 2000;(4):35.
Dapsone	2 mg/ml	91	Nahata MC, Morosco RS, Trowbridge JM. Stability of dapsona in two oral liquid dosage forms. Ann Pharmacother 2000;34(7-8):848-50.
Diltiazem	12 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(18):2179-84.
Dipiridamolo	10 mg/ml	30	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(18):2179-84.
Disopiramide	10 mg/ml	28	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Disopyramide. Pediatric drug formulations 2004; (5):99.
Dolasetron	10 mg/ml	90	Johnson CE, Wagner DS, Bussard WE. Stability of dolasetron in two oral liquid vehicles. Am J Health Syst Pharm 2003;60(21):2242-4.
Enalapril	1 mg/ml	90	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of alprazolam, chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate, and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1998;55(18):1915-20.
Etambutolo	50 mg/ml	30	Nationwide Children's Hospital and University of Kentucky Department of Pharmacy Experience.
Etionamide	50 mg/ml	14	Nationwide Children's Hospital Department of Pharmacy Experience.
Flecainide	20 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(18):2179-84.
Flucitosina (high)	50 mg/ml	90	VandenBussche HL, Johnson CE, Yun J, Patel SA. Stability of flucytosine 50 mg/ml in extemporaneous oral liquid formulations. Am J Health Syst Pharm 2002; 59(19):1853-5.

segue Tabella 1. Farmaci per i quali, in base alla letteratura attuale, è possibile realizzare una sospensione.

Principio Attivo	Concentrazione	Validità (giorni)	Bibliografia
Flucitosina (Iow)	10 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam, and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53(16):1944-9.
Gabapentin	250 mg/ml	91 a 4°C; 56 a 25°C	Nahata MC. Development of two stable oral suspensions for gabapentin. Pediatr Neurol 1999;20(3):195-7.
Ganciclovir	100 mg/ml	123	Anaizi NH, Swenson CF, Dentinger PJ. Stability of ganciclovir in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1999; 56(17):1738-41.
Glutammmina	500 mg/ml	30	Nationwide Children's Hospital, University of Wisconsin Health Center, and St. Luke's Regional Medical Center Professional Experience.
Idralazina	4 mg/ml	5	Allen LV, Erickson MA III. Stability of extemporaneously prepared pediatric formulations using Ora-Plus with Ora-Sweet and Ora-Sweet SF-Part III. Secundum Artem 6(2).
Idroclortiazide	5 mg/ ml	60	Allen LV, Erickson MA III. Stability of extemporaneously prepared pediatric formulations using Ora-Plus with Ora-Sweet and Ora-Sweet SF-Part II. Secundum Artem 6(1).
Idrocortisone	2 mg/ml	60	Chong G, Decarie D, Ensom MHH. Stability of hydrocortisone in extemporaneously compounded suspensions. J Inform Pharmacother 2003;13:100-10.
Idrossiclorochina	25 mg/ml	30	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Hydroxychloroquine. Pediatric Drug Formulations 2004;(5):145.
Isradipina	1 mg/ ml	35	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Isradipine. Pediatric Drug Formulations 2004;(5): 150.
Ketoconazolo	20 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride, and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996;53 (17):2073-8.
Lamotrigina	1 mg/ml	91	Nahata MC, Morosco RS, Hippel TF. Stability of lamotrigine in two extemporaneously prepared oral suspensions at 4 and 25 degrees C. Am J Health Syst Pharm 1999;56(3):240-2.
Lansoprazolo	3 mg/ ml	30	Phillips JO, Metzler MH, Olsen K. The stability of simplified lansoprazole suspension (SLS) G0382 Abstract. Gastroenterology 1999;(116).
Losartan	2,5 mg/ ml	28	Micromedex Healthcare Series, 2010. Vol. 143.
Mercaptopurina	50 mg/ml	77	Aliabadi HM, Romanick M, Desai S, Lavasanifar A. Effect of buffer and antioxidant on stability of a mercaptopurine suspension. Am J Health Syst Pharm 2008;65(5):441-7. doi: 10.2146/ajhp070325.
Metolazone	1 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride, and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996; 53(17):2073-8.
Metoprololo	10 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of labetalol hydrochloride, metoprolol tartrate, verapamil hydrochloride, and spironolactone with hydrochlorothiazide in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996; 53(19):2304-9.
Metronidazolo	20 mg/ml	60	Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride, and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1996; 53(17):2073-8.
Micofenolato Mofetile	100 mg/ml	30	Anaizi NH, Swenson CF, Dentinger PJ. Stability of mycophenolate mofetil in an extemporaneously compounded oral liquid. Am J Health Syst Pharm 1998; 55(9):926-9.
Nadololo	10 mg/ml	30	Toronto Hospital for Sick Kids and Nationwide Children's Hospital Experience since, 2008.
Nifedipina	4 mg/ml	90	Nahata MC, Morosco RS, Willhite EA. Stability of nifedipine in two oral suspensions stored at two temperatures. J Am Pharm Assoc 2002;42(6):865-7.
Nitrofurantoina	10 mg/ml	30	Can J Hosp Pharm 2006;59:29-33. Sick kids Toronto.
Pentossifillina	20 mg/ml	91	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Pentoxyfylline. Pediatric Drug Formulations 2004;(5):215.
Pravastatina	10 mg/ml	7	OSU Medical Center and Nationwide Children's Hospital Department of Pharmacy experience since, 2006.
Propafenone	20 mg/ml	14	Vanderbilt Hospital and Nationwide Children's Hospital Department of Pharmacy Experience since 1997.

segue Tabella 1. Farmaci per i quali, in base alla letteratura attuale, è possibile realizzare una sospensione.

Principio Attivo	Concentrazione	Validità (giorni)	Bibliografia
Pirazinamide	100 mg/ml	45 (60)	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Pyrazinamide. Pediatric Drug Formulations 2004; (5):236.
Rifabutina	20 mg/ml	84	Haslam JL, Egodage KL, Chen Y, Rajewski RA, Stella V. Stability of rifabutin in two extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1999; 56(4):333-6.
Rifampicina	10 mg/ml	42	Nahata MC, Morosco RS, Hippel TF. Stability of rifampin in two suspensions at room temperature. J Clin Pharm Ther 1994;19(4):263-5.
Sildenafil (high)	2,5 mg/ml	91	Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. Am J Health Syst Pharm 2006;63(3):254-7.
Sildenafil (low)	2 mg/ml	15	Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. Am J Health Syst Pharm 2006;63(3):254-7.
Sotalolo	5 mg/ml	91	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Sotalol. Pediatric Drug Formulations 2004;(5): 258.
Spironolattone	1 mg/ml	60	Allen LV. Spironolactone 25mg/ml Oral Liquid. IJPC 1997;1:184.
Spironolattone/ Idroclortiazide	5 mg/5 mg/ml	60	Allen LV, Erickson MA III. Stability of Extemporaneously Prepared Pediatric Formulations Using Ora-Plus with Ora-Sweet and Ora-Sweet SF-Part II. Secundum Artem 6(1).
Sulfadiazina	100 mg/ml	60	Sulfadiazine 100mg/ml Oral Suspension. IJPC 2011;15(5):426.
Tacrolimus	0,5 mg/ml	56	Jacobson PA, Johnson CE, West NJ, Foster JA. Stability of Tacrolimus in an Extemporaneously Compounded Oral Liquid. Am J Health-Syst Pharm 1997;54: 178-80.
Terbinafina	25 mg/ml	42	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Terbinafine Hydrochloride. Pediatric Drug Formulations 2004;(5):269.
Tetraciclinina	25 mg/ml	28	Allen LV Jr, Erickson MA. Stability of bethanechol chloride, pyrazinamide, quinidine sulfate, rifampin, and tetracycline hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 1998;55(17):1804-9.
Tiagabina	1 mg/ml	70 (91)	Nahata MC, Morosco RS. Stability of tiagabine in two oral liquid vehicles. Am J Health Syst Pharm 2003;60(1):75-7.
Tinidazolo	66,7 mg/ml	70 (91)	Tindamax. Package Insert. Mission Pharmacal. Accessed 12 APR 2010.
Topiramato	6 mg/ml	90	Nahata MC, Pai VB, Hippel TF. Topiramate. Pediatric Drug Formulations 2004; (5):282.
Vancomicina	25 mg/ml	60	CJHP 2010;63(5).
Venlafaxina	5 mg/ml	15	Kervela JG, Castagnet S, Chiadmi F, et al. Assessment of Stability in Extemporaneously Prepared Venlafaxine Solutions. EJHPP 2009;15:30-2.
Zonisamide	10 mg/ml	90	Nahata MC, Morosco RS, Boster EA. Stability of Zonisamide in Two Extemporaneously Prepared Oral Dosage Forms Stored in Plastic Prescription Bottles at Two Temperatures (poster). ASHP Midyear Meeting, 8 Dec 2004.

A partire da questa esperienza e considerando i limiti dei precedenti tentativi, è nata la proposta, come Area Scientifica Galenica Clinica SIFO, di avviare un percorso di raccolta dati mettendo in condivisione competenza, capacità e pratica quotidiana. Molte di queste formulazioni ed altre sono inserite nel Prontuario Galenico Online, al quale si può contribuire inserendo le formulazioni che si ritiene possano essere condivise.

(<http://www.sifoweb.it/area-scientifica/malattie-rare/117-attività/aree-scientifiche/1026-accesso-al-prontuario-galenico.html>)

Indirizzo dell'Autore:

Davide Zanon,
Pharmacy and Clinical Pharmacology Unit;
Institute for Maternal and Child Health,
IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
E-mail: davide.zanon@burlo.trieste.it