



Centro Servizi - Bologna Fiere

PREPARAZIONI LIQUIDI ORALI: DETERMINAZIONE DEL LIMITE DI UTILIZZAZIONE

A. CASIRAGHI, S. PELLEGRINI, U.M. MUSAZZI – Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze farmaceutiche – via G. Colombo, 71.

Le preparazioni liquide orali allestite in farmacia sono fondamentali per colmare le lacune dell'industria farmaceutica, soprattutto per i pazienti pediatrici. Dopo la preparazione, il farmacista verifica il prodotto [1] (aspetto, assenza di particelle, pH se necessario) e assegna una data limite di utilizzo, generalmente di **30 giorni per i preparati liquidi non sterili**, salvo eccezioni per soluzioni con almeno il 25% di alcool. **La validità può essere estesa solo con conoscenze specifiche sulla stabilità microbiologica e chimico-fisica**, poiché la presenza di conservanti e elevate quantità di zuccheri non garantiscono automaticamente una maggiore protezione senza documentazione ufficiale.

METODO DI PREPARAZIONE

Di seguito le formulazioni testate e il relativo metodo di preparazione.

	F1	F2	F3
Flecainide Acetato (Ph. Eur. 0394)	1	2	2
Saccarosio	40	40	40
Metilparabene	-	-	0,07
Acqua depurata	q.b. 100 mL	q.b. 100 mL	q.b. 100 mL

F2: Sciogliere il metilparabene in parte di acqua depurata, sotto agitazione. Se necessario scaldare. Aggiungere alla soluzione con saccarosio

Sciogliere il saccarosio in 40 g di acqua depurata, sotto agitazione

Sciogliere la Flecainide nella miscela

Aggiungere acqua purificata fino al volume di 100 mL.

Confezionamento in contenitori di vetro

SCOPO

Lo scopo di questo studio è di valutare il limite di validità della preparazione liquida acquosa Flecainide acetato (20 mg/mL), realizzata con una soluzione di saccarosio al 40% come veicolo, attraverso l'analisi della stabilità chimica, fisica e microbiologica.

In questo studio è stata presa in considerazione la preparazione della formulazione liquida orale per uso pediatrico contenente Flecainide acetato, in veicolo acquoso con e senza un conservante. Nonostante i parabeni siano i conservanti più utilizzati, il loro uso solleva preoccupazioni per gli effetti endocrini. L'EMA ne sconsiglia l'impiego nelle formulazioni pediatriche, salvo reali necessità [2].

STUDIO DI STABILITA'

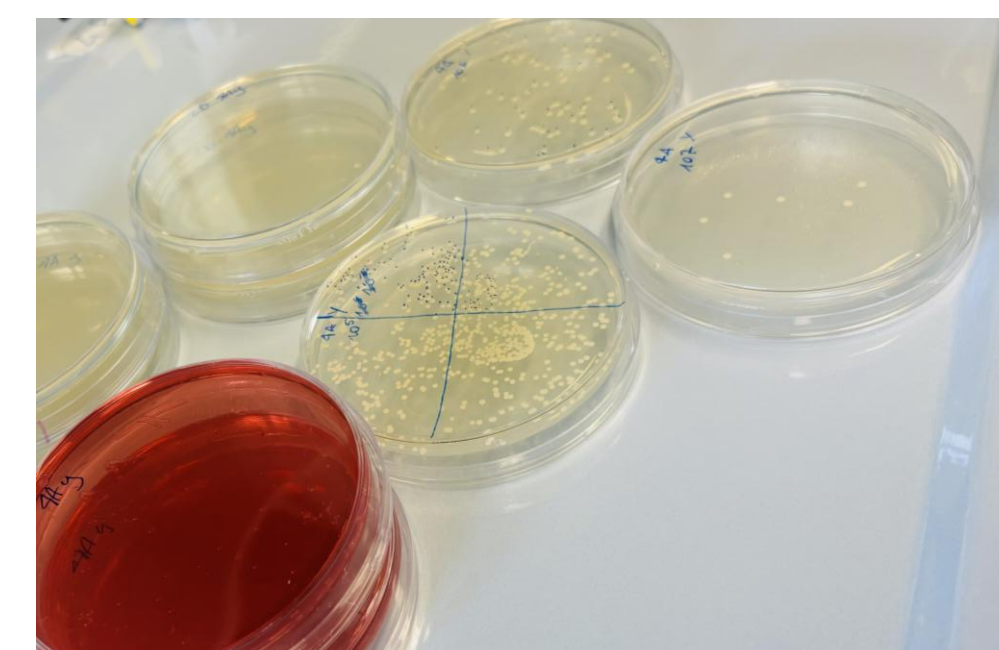
STABILITA' CHIMICA E FISICA

È stata valutata la stabilità chimica e fisica della preparazione a differenti temperature e condizioni di conservazione per 56 giorni (% calcolata rispetto a T=0). Non sono stati osservati fenomeni di precipitazione o instabilità fisica.

Temperatura di stoccaggio	Concentrazione iniziale effettiva (mg/ml)	% di concentrazione dichiarata residua			
		14 giorni	28 giorni	42 giorni	56 giorni
Soluzione orale di flecainide acetato 10 mg/ml					
4°C		102 ± 2	102 ± 1	101 ± 3	100 ± 1
25°C	10.3 ± 0.0	104 ± 1	103 ± 2	100 ± 1	100 ± 2
40°C		103 ± 2	104 ± 1	102 ± 4	103 ± 4
Soluzione orale di flecainide acetato 20 mg/ml					
4°C		102 ± 2	102 ± 3	98 ± 1	101 ± 1
25°C	20.1 ± 0.0	102 ± 1	101 ± 2	99 ± 1	100 ± 1
40°C		102 ± 1	102 ± 2	98 ± 1	102 ± 0

STABILITA' MICROBIOLOGICA

La soluzione è stata suddivisa in flaconi di vetro ambrato da 100 mL e conservata a temperatura ambiente. La stabilità microbiologica è stata valutata nei giorni 0, 15, 30 e 45 in condizioni di "prima dell'apertura" e "dopo l'apertura" per la formulazione senza conservante, mentre solo in "dopo l'apertura" per quella con conservante. Le analisi, eseguite in duplicato, sono state condotte secondo la monografia della Farmacopea Europea per prodotti non sterili, utilizzando il metodo della semina in superficie.



CONCLUSIONI

Le soluzioni alle concentrazioni di 10 e 20 mg/mL di Flecainide acetato allestite utilizzando una soluzione di saccarosio al 40% come veicolo sono risultate **stabili fino a 8 settimane**.

I dati microbiologici hanno dimostrato che l'uso di metilparabene non era necessario al fine di garantire la stabilità microbiologica in questo periodo di tempo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] European Pharmacopoeia. (2023). *General Chapter 5.1 – Good Manufacturing Practices*. Strasbourg: Council of Europe.
[2] European Medicines Agency. *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product*. European Medicines Agency: Amsterdam, The Netherlands, 2007.