Istruzione Operativa per l'allestimento di Ibuprofene sospensione orale

(100 mg / 5 mL in flacone da 150 mL – 200 mg / 5mL in flacone da 100 mL)

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente istruzione operativa -redatta da SIFAP e Area Scientifico-culturale Galenica SIFO -approvata da SIFAP e SIFO, riguarda l'allestimento di sospensioni per uso orale a base di ibuprofene, da allestire in caso di carenza del medicinale di origine industriale. L'allestimento del preparato deve avvenire presso il laboratorio della farmacia, nel rispetto delle NBP.

L'ibuprofene è un agente antinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche e antipiretiche, è un inibitore della ciclo-ossigenasi.

2. CARATTERISTICHE

L'ibuprofene è una polvere cristallina bianca o quasi bianca oppure incolore. È praticamente insolubile in acqua, ma molto solubile in etanolo. Liberamente solubile in acetone, metanolo e in metilene cloruro. Solubile in soluzione acquose diluite di idrossidi alcalini e carbonati.

Il contenuto in principio attivo secondo la Ph. Eur. è compreso tra 98.5 e 101.0 per cento di sostanza secca.

La sospensione orale di ibuprofene (BP 2021) ha un pH compreso tra 3,6 e 4,6.

3. PRODOTTI IN COMMERCIO

Le sospensioni in commercio contengono 20 mg di ibuprofene per 1 mL (100 mg / 5 mL) e 40 mg di ibuprofene per 1 mL (200 mg / 5 mL).

Sono indicate nei bambini da 3 mesi (di peso superiore a 5,6 kg) a 12 anni per il trattamento sintomatico della febbre e del dolore lieve o moderato. La dose giornaliera è pari a 20-30 mg / kg peso corporeo, suddivisa in 3 somministrazioni/die all'intervallo di 6-8 ore.

Esempi di eccipienti in prodotti con AIC

Fluifort Febbre e Dolore Bambini (senza zucchero): sciroppo di maltitolo, sodio benzoato, sodio citrato monoidrato, aroma arancia o fragola, acido citrico monoidrato, acesulfame di potassio, gomma xantana, glicerina, acqua depurata

Nurofen Febbre e Dolore Bambini (senza zucchero): Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, gomma xanthana, sodio cloruro, aroma arancia o fragola, bromuro di domifene, acqua depurata.

4. FORMULAZIONE

Forma farmaceutica: sospensione orale

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	**quantità (100 mg / 5 mL)**	**quantità (200 mg / 5 mL)**
Ibuprofene	3,00 g	4,00 g
Acido citrico	0,16 g	0,11 g
Glicerina	20,00 g	13,33 g
Polisorbato 80	0,80 g	0,53 g
Sorbitolo polvere	47,00 g	31,33 g
Idrossietilcellulosa	1,00 g	0,75 g
Gomma xantana	0,48 g	0,53 g
Aroma arancia polvere	0,15 g	0,15 g
Acqua preservata [1]	**q.b. a 150,00 mL**	**q.b. a 100,00 mL**

Metodo di preparazione

- pesare e misurare accuratamente ogni ingrediente
- aggiungere acido citrico e sorbitolo polvere a circa 80 mL di acqua preservata precedentemente riscaldata a 70 °C; poi lentamente a pioggia aggiungere gomma xantana [A]
- miscelare ibuprofene e polisorbato 80 fino a formare una pasta; aggiungere a quest'ultima la glicerina [B]
- Aggiungere [A] a [B] in un becher; porre sotto agitazione meccanica (agitatore a immersione/preferibilmente turboemulsore) sino ad ottenere una miscela omogena
- aggiungere l'aroma arancia polvere
- aggiungere lentamente a pioggia l'idrossietilcellulosa sotto agitazione meccanica per circa 10 minuti
- Trasferire in un cilindro graduato e portare a volume con acqua preservata, tenendo conto dell'aliquota (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.
- confezionare in contenitori di vetro ambrato o in polietilene tereftalato (PET) color ambra preferibilmente con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino.
- etichettare secondo il punto 6

5. CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Controllo del pH
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta
- Controllo della ridispersibilità delle fasi

6. CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA

I preparati a base di ibuprofene devono essere conservati a temperatura ambiente in contenitori di vetro ambrato o in polietilene tereftalato (PET) color ambra preferibilmente con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino.

In etichetta: **Conservare a temperatura ambiente. Tenere lontano dalla portata dei bambini. Agitare bene prima dell'uso.**

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422. Dove si prevede anche: "dettagliate istruzioni e eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione, l'indicazione ''Tenere fuori dalla portata dei bambini'' e, se del caso, le modalità di eliminazione dei contenitori e del contenuto non utilizzato. In mancanza di spazio, le indicazioni potranno essere riportate su un'etichetta aggiuntiva applicata sul contenitore o, qualora ciò non fosse possibile, fornite su un foglio opportunamente allegato al contenitore stesso, anche ricorrendo all'uso di pittogrammi"

Si consiglia di fornire al cliente anche su un foglio allegato al contenitore:

FAC SIMILE

ISTRUZIONI E PRECAUZIONI PER IL CORRETTO USO

La dose giornaliera è strutturata in base al peso ed all'età del paziente.
Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi.
Nei bambini di età compresa tra 3 e 6 mesi limitare la somministrazione a quelli di peso superiore ai 5,6 kg.
Modi di somministrazione
La somministrazione orale a lattanti e bambini di età compresa fra 3 mesi e 12 anni dovrebbe avvenire mediante "siringa dosatrice" o "opportuno misurino/cucchiaio dosatore" fornita/o con il prodotto.
I pazienti che soffrono di problemi di stomaco possono assumere il medicinale durante i pasti.
2,5 ml di sospensione **100 mg / 5 mL** *corrispondono a 50 mg di ibuprofene, 5 ml di sospensione* **100 mg / 5 mL** *corrispondente a 100 mg di ibuprofene.*
2,5 ml di sospensione **200 mg / 5 mL** *corrispondono a 100 mg di ibuprofene, 5 ml di sospensione* **200 mg / 5 mL** *corrispondente a 200 mg di ibuprofene.*
La dose giornaliera di 20-30 mg/kg di peso corporeo, suddivisa 3 volte al giorno ad intervalli di 6-8 ore, può essere somministrata sulla base dello schema che segue.

100 mg / 5 mL				**200 mg / 5 mL**		
PESO corporeo	**Età indicativa**	**DOSE singola in mL**	**n° max di somministrazioni al giorno**	**PESO corporeo**	**Età indicativa**	**DOSE singola in mL**
5,6 -7 Kg	3 - 6 mesi	2,5 mL	3 nelle 24 ore	Per bambini di età superiore ai 2 anni		
7 -10 Kg	6 - 12 mesi	2,5 mL				
10 - 15 Kg	1 - 3 anni	5 mL		10 - 15 Kg	2 - 3 anni	2,5 mL
15 - 20 Kg	4 - 6 anni	7,5 mL		15 - 20 Kg	4 - 6 anni	3,75 mL
20 - 28 Kg	7 - 9 anni	10 mL		20 - 28 Kg	7 - 9 anni	5 mL
28 - 43 Kg	10 - 12 anni	15 mL		28 - 43 Kg	10 - 12 anni	7,5 mL

2/3 volte al giorno ad intervalli di 6/8 ore (intervallo comunque non inferiore alle 4 ore)

Nel caso di febbre post-vaccinazione riferirsi al dosaggio sopra indicato, somministrando una dose singola seguita, se necessario, da un'altra dose dopo 6 ore. Non somministrare più di due dosi nelle 24 ore. Consultare il medico se la febbre non diminuisce.
Il prodotto è inteso per trattamenti di breve durata.
Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni nei lattanti e bambini di età superiore ai 6 mesi e negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.
Nei lattanti di età compresa tra 3 e 5 mesi deve essere consultato il medico qualora i sintomi persistano per un periodo superiore alle 24 ore o nel caso di peggioramento della sintomatologia.

7. STABILITÀ DEL PREPARATO

"*In assenza di informazioni sulla stabilità devono essere osservati, per preparati non sterili, i limiti di utilizzazione della preparazione stessa conservata nelle condizioni indicate in etichetta.*
-omissis- *Per tutte le altre formulazioni* [Sospensione acquosa non alcolica *n.d.r.*]: *utilizzare entro 30 giorni dalla data di preparazione.*
Questo limite deve essere ridotto o può essere superato solo sulla base di specifiche conoscenze ed accorgimenti connessi con la contaminazione microbica del preparato e con le caratteristiche chimico-fisiche dei suoi componenti." NBP pag. 1423 FU XII ed.
Utilizzando l'acqua preservata[1] (0,1 % parabeni) come proposto nella formulazione al punto 4, sulla base della letteratura e delle informazioni a disposizione, si ritiene possibile assegnare una data ultima di utilizzazione pari a 60 giorni, comunque non oltre il 25 % del più breve periodo di validità dei componenti impiegati.
Il farmacista può valutare per l'allestimento della sospensione orale di Ibuprofene l'impiego di "basi pronte" quali: Base liquida per sospensione[2] Acef; Base per sospensione orale[3] Galeno; Fast Oral Solution Wagner[4] – Farmalabor SyrSpend SF PH4[5] Fagron; o altre analoghe; in questo caso assegna la data ultima di utilizzazione anche in base alle indicazioni e/o studi di stabilità forniti dal produttore stesso e procede con i controlli sul prodotto finito previsti al punto 5.

8. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE

Regime di dispensazione: ricetta ripetibile in base al p.to 19 della Tabella N. 4 della FU XII edizione.
(Allestito come Magistrale applicare la Tariffa Nazionale dei Medicinali - TNM prezzo scorporato in etichetta).
La monografia *Ibuprofene sospensione per uso orale* è presente nella Farmacopea Britannica 2021 senza che sia indicata la composizione del veicolo più adatto.
In virtù di quanto presente nelle note della Tabella N. 4 della FU XII edizione "[…] sono altresì esentati dalla vendita dietro presentazione di ricetta medica i preparati officinali allestiti in farmacia che contengono una quantità per dose e per confezione di principio attivo uguale o inferiore a quella del medicinale industriale esentato in sede di AIC […]"; le sospensioni orali pari a 100 mg / 5 mL di ibuprofene ripartite fino ad un massimo di 150 mL di volume totale per flacone e pari a 200 mg / 5 mL di ibuprofene ripartite fino ad un massimo di 100 mL di volume totale per flacone -in analogia ai medicinali in commercio con regime di dispensazione SOP- possono essere allestita in multiplo in base alla BP 2021 sopracitata e dispensate senza presentazione di ricetta medica.
(Allestito come Officinale prezzo in cifra unica, che non può mai superare quello calcolato secondo la TNM)

9. NOTE

[1]Acqua preservata
da NRF – Formulario Tedesco: 0,2 g Propile p-idrossibenzoato sodico + 0,6 g Metile p-idrossibenzoato sodico + 799,2 g Acqua depurata. [Validità 3 mesi]
da Farmacopea Spagnola: 1 g Idrossibenzoati soluzione concentrata in acqua purificata q.b. a: 100 mL. PROCEDIMENTO: Scaldare a 50 °C la maggior parte dell'acqua, aggiungere la soluzione concentrata di idrossibenzoati e portare a volume con acqua. La soluzione concentrata di idrossibenzoati è costituita da: 8 g Metile p-idrossibenzoato + 2 g Propile p-idrossibenzoato in Glicole propilenico q.b. a 100 g PROCEDIMENTO: Dissolvere i paraidrossibenzoati nel glicole propilenico e scaldare a b.m. a 50 °C. CONSERVAZIONE: Ben chiusa, a temperatura inferiore a 30 °C. [Validità 6 mesi]

[2]*Base liquida per sospensione– Acef* Composizione: acqua, amido modificato, benzoato di sodio (<0,1%), acido citrico, sucralosio e aroma di arancia. pH: 4.0 - 5.0. Forma fisica: liquida pronta all'uso. Adatta per principi attivi acido-stabili. Contiene conservanti per garantire una maggiore conservazione.

[3]*Base per sospensione orale– Galeno* – Composizione qualitativa: acqua purificata, cellulosa microcristallina, gomma xantana, acido citrico, sodio fosfato, potassio sorbato, carragenina, nipagina, carbossimetilcellulosa, simeticone, nipasolo. pH: 3,5 – 4,5. Sinonimo: veicolo per sospensione orale senza aroma. Incompatibilità: incompatibile con attivi che necessitano di pH basico

[4]*Fast Oral Solution Wagner – Farmalabor* Composizione qualitativa: carbossimetil cellulosa sodica, sorbitolo polvere, ciclodestrina, aroma lampone, glicerolo, acqua *pres*ervata, acido citrico, sodio citrato biidrato trisodico. pH: 5,5-5,9. Confezionare in bottiglie in vetro ambrato; per la somministrazione si può utilizzare un misurino. Conservare a temperatura ambiente.

[5]*SyrSpend SF PH4– Fagron* - Composizione qualitativa: acqua purificata, amido di mais modificato, sucralosio, sodio benzoato (<0,1%), acido citrico, simeticone, sodio citrato, acido malico, aroma ciliegia (solo nel Syrspend SF PH4 Liquid Cherry). pH: 4,2 tamponato. Confezionare in packaging con tappo anti-bambino, chiusura mediante sigillo con adattatore per siringa dosatrice.

Bibliografia:

- Base liquida per sospensione – Acef
- Base per sospensione orale– Galeno
- DAC-SR Formulario Tedesco
- Fast Oral Solution Wagner – Farmalabor
- FN/2015/EX/001 - Farmacopea Spagnola
- Foglietto illustrativo / RCP Nurofen Febbre e Dolore
- Foglietto illustrativo / RCP Fluifort Febbre e Dolore
- Formulario Galenico Europeo, Dr. Peter Jäger
- Ibuprofen - European Pharmacopoeia 10.0, monografia 01/2017:0721
- Ibuprofen Oral Suspension British Pharmacopoeia 2021
- Ibuprofen - Trissel's stability of Compounded Formulations
- Ibuprofen suspension, low strengths, number I126, International Journal of Pharmaceutical Compounding, 2006
- Norme di Buona Preparazione, FU XII edizione, pagg. 1417-1426
- Sospensione di Ibuprofene 100 mg / 5 mL in Buffer Cream™, Flavor Plus™ e sciroppo alla ciliegia [HUMCO], number 2396, CompoundingToday.com
- SyrSpend SF PH4- Fagron