

IL PRAMIPEXOLO IN TERAPIA PEDIATRICA: L'ALLESTIMENTO DI UNA SOSPENSIONE BLOCCATA

Federica Civetta Marzoli¹, Gabriella Roda², Eleonora Casagni², Arturo Maria Greco³, Adalberto Fabbriconi⁴, Carlotta Marianecchi¹, Maria Carafa¹

¹Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco Sapienza, Università di Roma

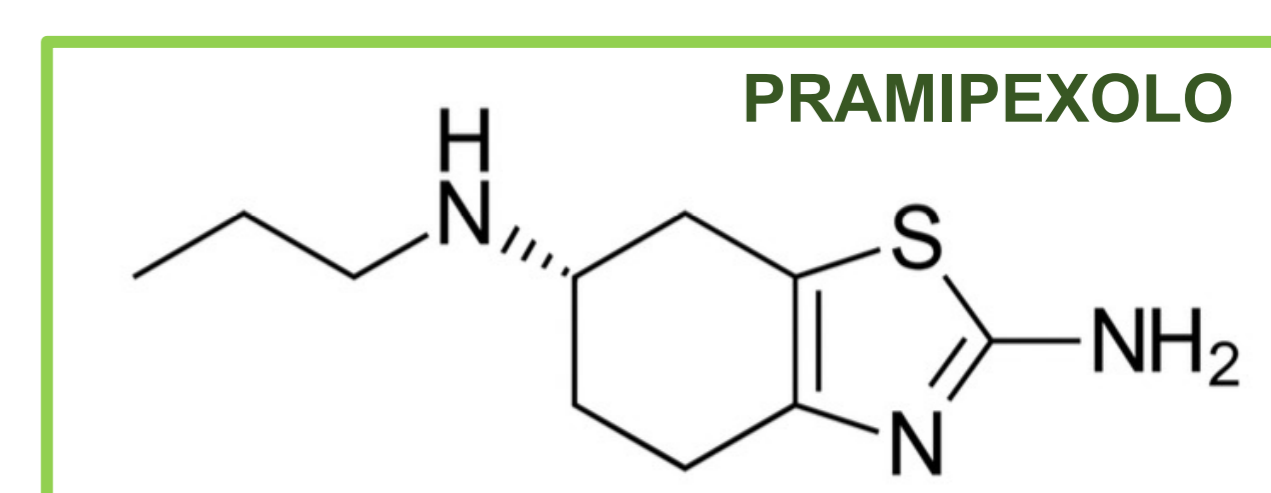
²Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano;

³Ospedale Bambino Gesù, Farmacia Interna Roma

⁴Farmacia Bandi, Milano

INTRODUZIONE

Il pramipexolo è un agonista dei recettori D2 della dopamina, inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina. Tale attivo presenta diversi effetti avversi come: sonnolenza ad esordio improvviso, disturbi cardiovascolari, aumento della libido e insorgenza di allucinazioni. Solitamente viene utilizzato nella cura del Morbo di Parkinson e nella Sindrome delle Gambe senza riposo, ma recentemente presso l'Ospedale del Bambino Gesù lo si impiega per la cura delle discinesie da deficit di tirosina idrossilasi in pazienti in età pediatrica.



SCOPO DEL LAVORO

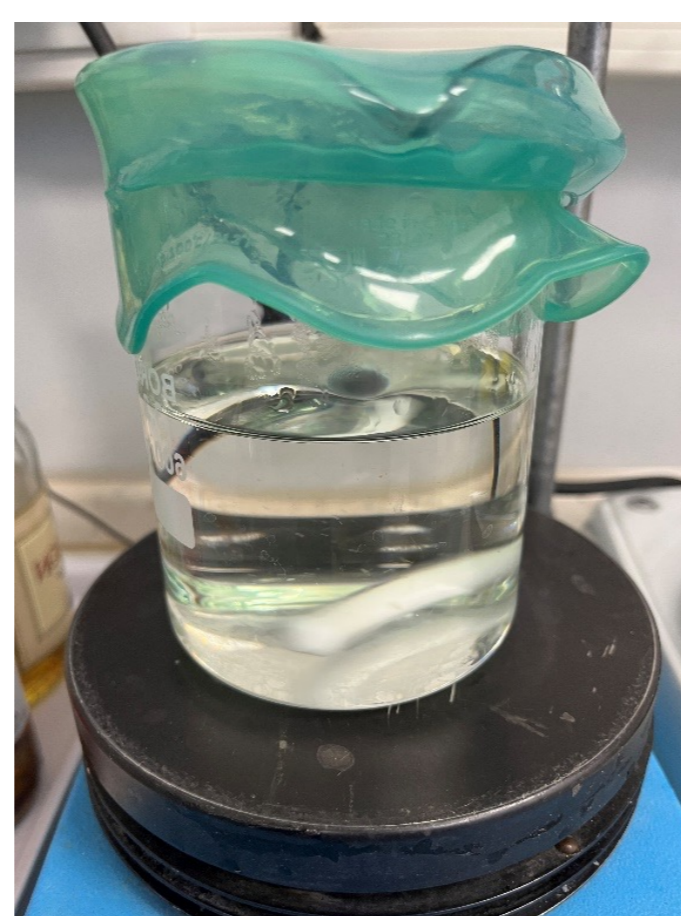
Lo scopo di questo lavoro è stato studiare l'allestimento di sospensioni di pramipexolo che fossero facili da preparare in tutti i laboratori galenici, così da poter garantire la cura su tutto il territorio, e che agevolassero la somministrazione dell'attivo ai bambini. Le sospensioni sono state allestite a partire da compresse a base di pramipexolo, l'unica formulazione farmaceutica a base di questo attivo presente in commercio, utilizzando due basi differenti: la prima con un veicolo senza saccarosio per sospensioni orali (SOSP USP) e la seconda con una base contenente metilcellulosa all'1% e sciroppo semplice (MET). Per quanto concerne la normativa per l'allestimento di tali sospensioni è necessario avere 2 ricette distinte: una per la preparazione magistrale e un'altra per la dispensazione del medicinale dotato di AIC. Infatti, non essendo disponibile la sostanza presso i distributori, bisogna ricorrere allo sconfezionamento, applicando la Legge 94/98 (Legge di Bella).

FORMULAZIONE PER LA PREPARAZIONE DELLE SOSPENSIONI

Per entrambe le basi sono stati allestiti 4 campioni per tipo, due a partire da pramipexolo compresse come farmaco generico (EG) e due dal farmaco originatore (Mirapexin). Le polveri ottenute tramite triturazione del medicinale branded e del generico EG hanno una granulometria molto simile, garantiscono entrambe una dispersione delle particelle omogenea, e una sospensione stabile.

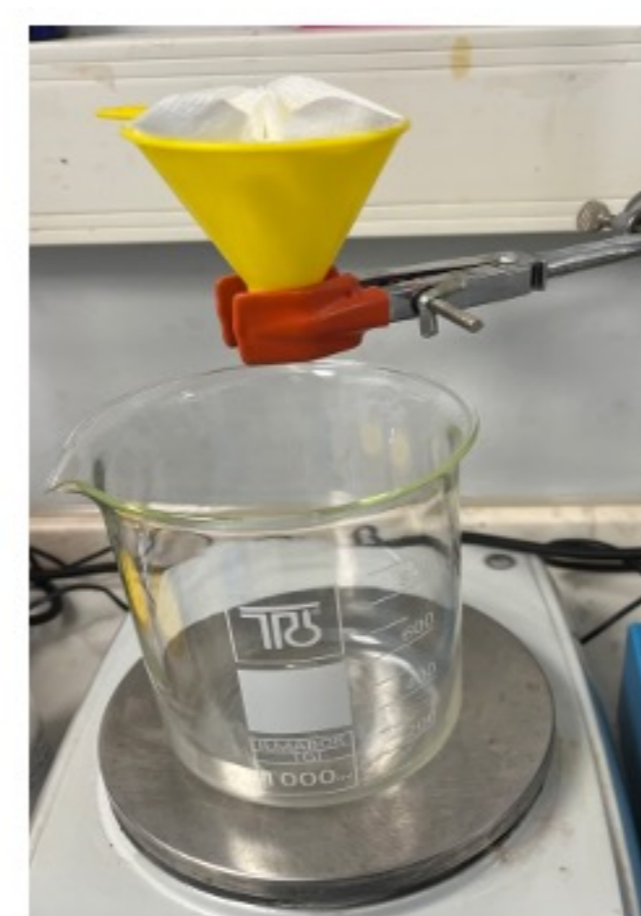
BASE SOSP USP

Glicerolo 10%
Sorbitolo 9%
Sucralosio 0,1%
Gomma xantana 1%
Acido citrico 0,09%
Sodio citrato 0,09%
Potassio sorbato 0,18%
Acqua q.b a 100 ml



BASE MET

Metilcellulosa 1%
Acqua depurata 50 ml
Acido citrico 0,045%
Sodio citrato 0,045%
Metil paraidrossibenzoato 0,08%
Sciroppo semplice q.b a 100 ml



STUDIO DI STABILITA'

Per tutte le preparazioni allestite è stato effettuato uno studio di stabilità in un arco temporale di tre mesi, conservando i medicinali sia a temperatura ambiente (22°C ± 3°C) che in frigorifero (4 °C ± 3°C), utilizzando una metodica analitica in HPLC/PDA.

PREPARAZIONE DEI CAMPIONI D'ANALISI

Le sospensioni in esame vengono agitate energicamente, aperte e da ciascuna viene prelevata un'aliquota di circa 3 mL. Ogni campione d'analisi viene addizionato con 200 µL di una soluzione di Chinina solfato (IS), 600 µL di NaOH 2 M e viene estratto con 5 mL di MTBE (metil tert-butil etere). Dopo aver centrifugato a 4000 giri/min per 10 min, si preleva 1 mL di fase organica che è portata a secchezza tramite flusso di azoto. Il residuo viene ripreso con 50 µL di fase mobile ed analizzato in HPLC/PDA.

CONCLUSIONI

Le sospensioni SOSP USP allestite con pramipexolo EG sono risultate stabili fino a tre mesi sia a temperatura ambiente che in frigorifero, mentre quelle con il Mirapexin sono stabili fino a 60 giorni solo se conservate in frigorifero. Le sospensioni MET sono tutte stabili fino a 30 giorni se conservate a temperatura ambiente e fino a 60 se tenute a 4 °C ± 3°C.

BIBLIOGRAFIA

- Bettiol F., *Manuale delle preparazioni galeniche, casa editrice Tecniche Nuove, IV edizione, 2016*
- Minghetti P., *Legislazione farmaceutica, casa editrice ambrosiana, dodicesima edizione, 2023*

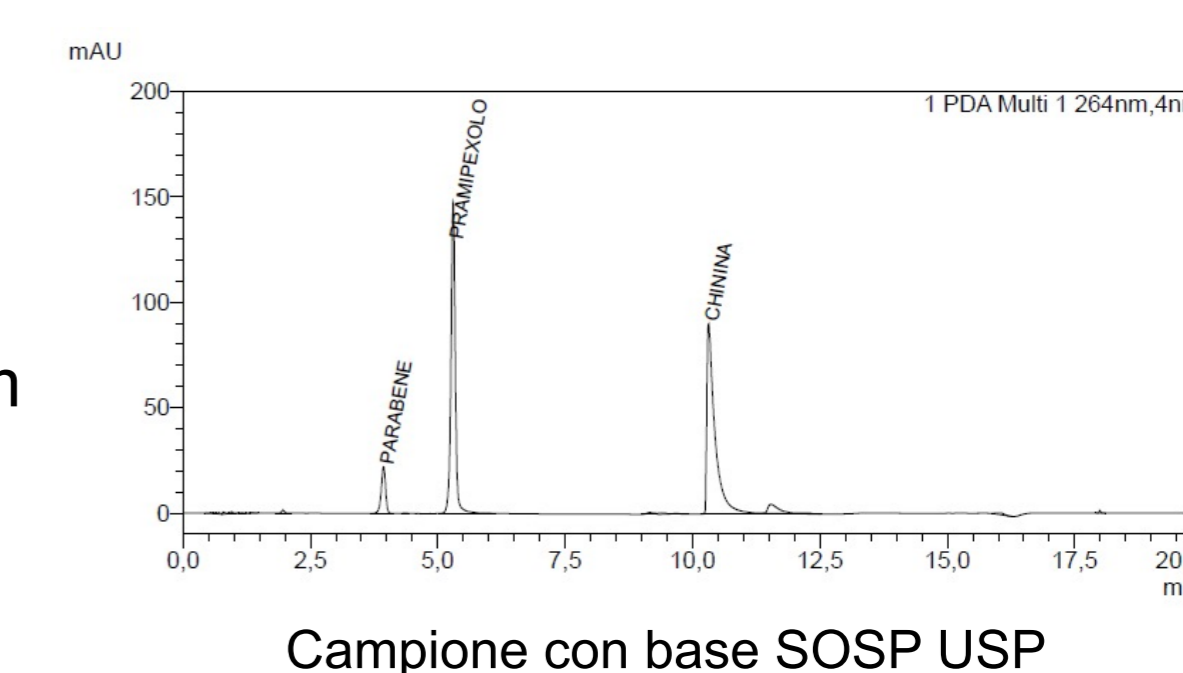
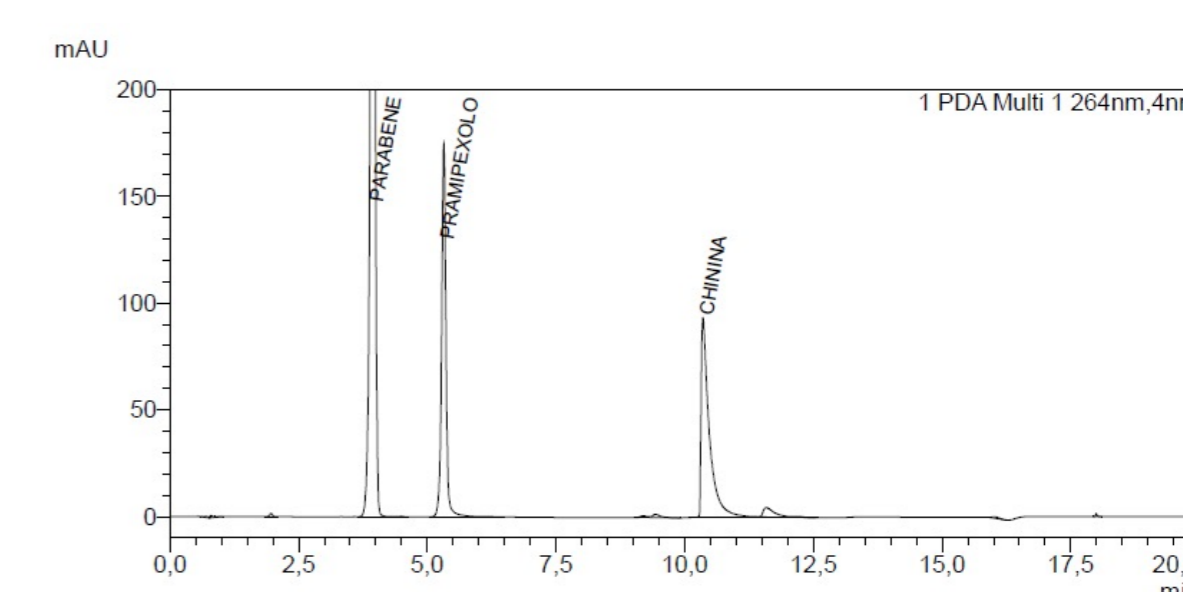
METODO HPLC-UV:

Le analisi sono state condotte utilizzando un HPLC apparecchio HPLC Nexera-i LC-2040C 3D Plus (Shimadzu) Si è operato con una colonna LiChrospher (5 µm - 4x125 mm, M&W Chromatographietechnik GmbH) mantenuta a una temperatura di 40°C.

FASI MOBILI → FASE A: 9.1 g di KH₂PO₄ e 5.0 g di sodio 1-ottansolfonato monoidrato sciolti in 1 L di acqua e portati a pH 3 con H₃PO₄; : FASE B: acetonitrile e FASE A 1:1

GRADIENTE:

| MINUTI | % A | % B |
|--------|------|------|
| 0.00 | 60 | 40 |
| 15.00 | 20 | 80 |
| 15.01 | 60 | 40 |
| 20.00 | STOP | STOP |



- DURATA ANALISI: 20 minuti
- FLUSSO: 1,5 mL / min
- VOLUME DI INIEZIONE: 5 µL
- LUNGHEZZA D'ONDA: 264 nm
- RT PRAMIPEXOLO: 5,12 min
- RT IS: 10,20 min.