

DIAZEPAM MICROCLISMI PER IL TRATTAMENTO DELLE CRISI EPILETTICHE NEI BAMBINI

Michela Bruni¹, Gabriella Roda², Eleonora Casagni², Arturo Maria Greco³, Federica Rinaldi¹, Adalberto Fabbriconi⁴, 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: Le benzodiazepine rappresentano una classe di psicofarmaci, con proprietà ansiolitiche, sedative e anticonvulsivanti, utilizzate per il trattamento di diverse patologie come: ansia, attacchi di panico, nevrosi, psicosi. Il Diazepam, una benzodiazepina fino a 3-10 volte più potente del clordiazepossido, è un ansiolitico, con proprietà miorilassanti, indicato anche come antiepilettico per il trattamento delle crisi convulsive, incluse quelle febbrili nei bambini. L'uso rettale rappresenta una valida alternativa al Diazepam per via endovenosa poiché quest'ultima, pur agendo rapidamente, non è sempre praticabile per la difficoltà a trovare l'accesso venoso, è di difficile somministrazione a domicilio e non necessita della presenza di personale specializzato.

SCOPO DELLO STUDIO: Negli scorsi anni, anche a causa della pandemia di Covid, i piccoli pazienti si sono trovati in difficoltà a continuare la propria terapia a causa della carenza della specialità medicinale industriale che normalmente utilizzano per la loro patologia. Per far fronte all'emergenza, ai farmacisti preparatori è stato richiesto l'allestimento di un medicinale galenico che potesse permettere ai pazienti di continuare la terapia. L'obiettivo di questo lavoro è stato quindi l'allestimento di microclismi a base di Diazepam, ognuno con due diverse concentrazioni di attivo (10 mg/3 mL e 5 mg/3 mL) e lo studio di stabilità del farmaco in tali preparazioni. Le preparazioni sono state allestite a partire da tre diverse specialità medicinali a base di Diazepam: "formula soluzione iniettabile", Valium fiale e "formula soluzione orale".

FORMULAZIONE PER LA PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE ORALE

Diazepam : 40mg
Alcol etilico :125,6mg
Alcol benzilico 1024,8mg
Glicole propilenico :4968mg
Sodio benzoato:390,4 mg
Acido benzoico :9,6 mg
Acqua depurata: 5,44 ml



FORMULAZIONE PER LA PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE INIETTABILE

Diazepam: 20 mg
Alcol etilico: 125,6 mg
Alcol benzilico: 1024,8mg
Glicole propilenico: 4968mg
Sodio benzoato : 390,4 mg
Acido benzoico: 9,6 mg
Acqua per soluzione iniettabile:5,44ml



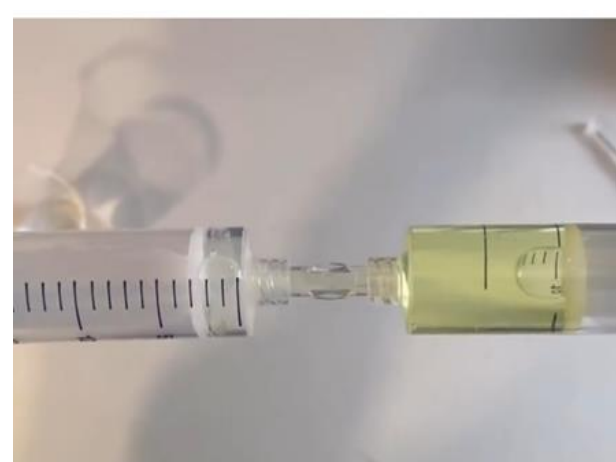
PREPARAZIONE IN LABORATORIO

- Pesare il principio attivo, quindi il diazepam e gli altri eccipienti
- Miscelare alcol etilico e alcol benzilico
- Aggiungere poi l'acido benzoico e il glicole propilenico
- Sciogliere il diazepam nella miscela preparata di co-solventi e conservanti
- Sciogliere il sodio benzoato in un'aliquota di acqua
- Aggiungere, mescolando lentamente, la soluzione acquosa alla miscela a base di glicole propilenico
- Aggiungere acqua fino a volume, continuando a mescolare
- Confezionare nei microclismi ed etichettare



FORMULAZIONE PER LA PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE DI DIAZEPAM PARTENDO DAL FARMACO INDUSTRIALE «VALIUM»

Diazepam fiale: 40mg
Glicole propilenico: 4ml



PREPARAZIONE CLISMI 5mg/3ml IN LABORATORIO:

prelevare con una siringa di volume adeguato 1,5 ml di diazepam soluzione (10 mg/3ml) corrispondente a 5 mg di principio attivo, collegare alla siringa un'ulteriore siringa contenente 2 ml di glicole propilenico e miscelare le due soluzioni fino ad ottenere una miscela omogenea.

PREPARAZIONE CLISMI 10mg/3ml IN LABORATORIO:

prelevare con una siringa di volume adeguato 3 ml di diazepam soluzione (10 mg/3 ml) corrispondente a 10 mg di principio attivo, collegare alla siringa un'ulteriore siringa contenente 0,5 ml di glicole propilenico e miscelare le due soluzioni fino ad ottenere una miscela omogenea. Trasferire la miscela ottenuta nel contenitore finale.

STUDIO DI STABILITA'

Sono state effettuate prove di stabilità delle preparazioni. Lo studio di stabilità è stato effettuato in un arco temporale di sei mesi, conservando i medicinali a temperatura ambiente (22° C ± 3° C), ed è stato svolto dopo aver sviluppato e ottimizzato una metodica analitica in HPLC. Il metodo analitico è stato convalidato secondo le linee guida ICH Q2 (R2).

PREPARAZIONE DEI CAMPIONI D'ANALISI

Per ogni campione in esame si prelevano 50 µL che vengono addizionati con 100 µL di (IS) e 850 µL di metanolo; si agita con vortex per 2 minuti e si diluisce 1:2 con metanolo. Si agita, si filtra e si analizza tramite HPLC/UV.

CONCLUSIONI:

Le formulazioni allestite a partire dal Diazepam Valium fiale e "soluzione orale" sono risultate stabili per 6 mesi, mentre quelle ottenute partendo dalla "soluzione iniettabile" hanno mostrato una stabilità di 4 mesi.

BIBLIOGRAFIA

A. Lopalco, A. Lopodota, F. Aurelio, F. La Forgia, S. Fontana, M. Franco, N. Denora; Int J Pharm Compd.; 2021 Sep-Oct;25(5):427-430

.Informativa microclismi diazepam a cura dell'aera galenica clinica SIFO e SIFAP del 19/03/2021

.Trissel's Stability of compound formulation, 6th edition Lawrence A.Trissel; Lisa D. Ashworth; Jay Ashworth; pubblicata il 2/02/2018

METODO HPLC-UV:

Le analisi sono state condotte utilizzando un HPLC Prominence-i LC-2030C (Shimadzu) Si è operato con una colonna SH-SPP C18LPH Column (2,7 µm - 4,6x150 mm) (Shimadzu) e una pre-colonna (5 x 4,5 mm) (Shimadzu) mantenute a una temperatura di 35°C. FASI MOBILI ☐ FASE A: acido ortofosforico 0.085% v/v in acqua; FASE B: metanolo

MINUTI	% A	% B
0.00	40	60
6.50	10	90
7.00	10	90
7.01	40	60
10.00	STOP	STOP

- .DURATA ANALISI: 10 minuti
- .FLUSSO: 0.8 mL / min
- .VOLUME DI INIEZIONE: 5 µL
- .LUNGHEZZA D'ONDA: 250 nm
- .RT DIAZEPAM: 5,88 min ± 0,02
- .RT IS: 3,99 min ± 0,02.

