



DIAZEPAM PER USO RETTALE: CARENZA NAZIONALE Micropam® FORMULAZIONI PER PREPARAZIONI MAGISTRALI

A cura dell'area Galenica Clinica SIFO e SIFAP

Davide Zanon, Paola Minghetti, Francesca Selmin, Giorgio Centin, Umberto M. Musazzi, Antonella Casiraghi, Stefano Loiacono, Nicola Nigri, Davide Zenoni, Riccardo Provasi.

Premessa:

L'obiettivo è quello di fornire indicazioni tecniche e pratiche sull'allestimento di **preparazioni galeniche per somministrazione rettale a base di diazepam**. Sul mercato italiano, il medicinale industriale di riferimento è **Micropam®** (Aurobindo Pharma s.r.l.), indicato come antiepilettico per il trattamento di **convulsioni**, incluse le convulsioni febbrili nei **bambini**, caratterizzate da una contrazione rapida e involontaria dei muscoli. Dal novembre 2020 il medicinale è disponibile in **quantitativi non sufficienti** a soddisfare totalmente la richiesta, la distribuzione del medicinale risulta quindi contingentata fino al ripristino degli stock di sicurezza.^[1] Da qui la necessità di valutare la possibilità di allestire un **medicinale galenico** alternativo, nell'ottica di fornire supporto ai professionisti sanitari, ai pazienti e ai caregivers.

Micropam®^[2] si presenta come un astuccio contenente 4 contenitori monodose (**microclismi**) di polietilene a bassa densità gialli, confezionati singolarmente in buste di alluminio laminato; i dosaggi disponibili sono **5 mg/2,5 ml** (AIC 029417019) e **10 mg/2,5 ml** (AIC 029417021); gli eccipienti sono:

- acido benzoico, 1 mg/ml,
- sodio benzoato, 49 mg/ml,
- alcol benzilico, 15 mg/ml,
- glicole propilenico, 400 mg/ml,
- etanolo,
- acqua depurata.

Sebbene si tratti di eccipienti insoliti per questa via di somministrazione, a maggior ragione in ambito pediatrico, la composizione è evidentemente giustificata dalla necessità di mantenere il farmaco (insolubile in acqua) in soluzione, nonché di ottenere un assorbimento sistemico quanto più rapido possibile e controllare la crescita microbica.

Secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Micropam®:

L'**alcol benzilico** può causare reazioni allergiche. La **somministrazione endovenosa** di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.

La co-somministrazione di **glicole propilenico** con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età. Il monitoraggio clinico è richiesto per i



pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

L'**acido benzoico** e il **sodio benzoato** possono aumentare l'ittero nei neonati (fino a 4 settimane di età). L'acido benzoico e il sodio benzoato possono causare irritazione locale.

In UK sono commercializzati Desitin[®] e Diazepam RecTubes^{®[3-6]} con analoga composizione quali-quantitativa:

- acido benzoico, 1 mg/ml;
- sodio benzoato, 49 mg/ml;
- alcol benzilico, 15 mg/ml;
- glicole propilenico, 400 mg/ml;
- etanolo 96%, 12 % vol;
- acqua depurata.

In Spagna, la soluzione rettale (Stesolid[®])^[7] contenente 5 mg/2,5 ml o 10 mg/2,5 ml di diazepam presenta la seguente composizione:

- acido benzoico, 1 mg/ml;
- sodio benzoato, 49 mg/ml;
- alcol benzilico, 15 mg/ml;
- glicole propilenico;
- etanolo, 100 mg/ml;
- acqua depurata.

In USA, è presente un gel rettale 5 mg/ml a base di diazepam (Diastat[®])^[8] con la seguente composizione qualitativa:

- acido benzoico;
- sodio benzoato;
- alcol benzilico, 1,5%;
- glicole propilenico;
- etanolo, 10%;
- idrossipropilmetilcellulosa;
- acqua depurata.

Diastat[®] si è dimostrato stabile in condizioni estreme di temperatura e di esposizione alla luce.^[9]

Il medicinale è messo a disposizione di coloro che potrebbero trovarsi a dover gestire domiciliariamente una crisi epilettica nel bambino (**genitori, insegnanti ...**), tipicamente il medico indica di farvi ricorso nel caso in cui la



crisi sia di durata superiore a 3-4 minuti. La **procedura di somministrazione** prevede che il paziente venga messo in **posizione prona** o di lato, che la capsula di chiusura venga quindi rimossa ruotandola delicatamente, che il beccuccio venga inserito nell'ano e successivamente che venga applicata una pressione premendo tra pollice e indice fino a **far defluire la dose** prescritta. Solitamente si raccomanda di tenere il microclistere sempre inclinato verso il basso durante la somministrazione e di tenere stretti i glutei del paziente per alcuni istanti dopo la somministrazione, al fine di evitare la fuoriuscita del farmaco.

Considerazioni generali:

Nell'allestimento di preparazioni liquide/gel, si raccomanda di ricorrere alla **sostanza attiva** come tale; il ricorso a forme farmaceutiche solide (es. compresse) come fonte di diazepam, infatti, potrebbe dare origine a problemi in fase di somministrazione. Ad esempio, la presenza di **eccipienti insolubili** normalmente utilizzati nella formulazione di compresse (es. cellulosa microcristallina, magnesio stearato...) nel preparato potrebbe determinare l'**ostruzione** della cannula del microclisma.

Il diazepam è praticamente insolubile in acqua ($< 0,05 \text{ mg/ml}$)^[10], per questa ragione ogni strategia che permetta di mantenere il farmaco in soluzione, tenuto conto del volume limitato dell'ampolla rettale, deve essere presa in considerazione. Tuttavia, l'utilizzo di **co-solventi** va valutato con attenzione per evitare fenomeni di irritazione delle mucose nei neonati e nei bambini; a titolo di esempio, l'impiego di **glicerolo** per via rettale è in grado di promuovere la peristalsi e l'evacuazione del basso intestino in virtù dell'azione osmotica e irritante. Nella linea guida sugli "Eccipienti e informazioni per il foglio illustrativo" pubblicata da EMA è indicato come valore soglia per via rettale (nell'adulto normopeso) 1 g.^[11] Anche l'uso di basi costituite da **polietilene** potrebbe determinare irritazione della mucosa rettale a causa della natura igroscopica che può essere ridotta inumidendo la supposta prima dell'inserimento.^[12]

Il **volume da somministrare** dovrebbe essere adattato in base all'età del paziente, si consiglia di ricorrere al volume minimo indispensabile per ottenere un'erogazione accurata, buon assorbimento e assenza di irritazioni, possono essere accettabili volumi da 1 a 5 ml.^[13] La presenza di un **agente gelificante** non è essenziale, il prodotto industriale infatti non ne contiene uno. Nel caso in cui si decida di farvi ricorso, gli aspetti più importanti che esigono un'attenta valutazione sono la tipologia, il grado di polimerizzazione e la concentrazione. Il polimero scelto deve essere **compatibile** con il sistema di solventi che caratterizza la preparazione (soprattutto se ricca di solventi organici). La concentrazione deve essere stabilita sulla base del grado del polimero scelto, considerando che la **viscosizzazione** può favorire la permanenza del medicinale al sito di somministrazione, tuttavia una viscosità troppo elevata potrebbe compromettere l'**estrusione** della dose attraverso il beccuccio del microclisma. Va infine sottolineata l'importanza di evitare l'inglobamento di **bolle d'aria** durante l'allestimento del gel, in quanto potrebbe avere un impatto negativo sulla stabilità microbiologica.

Particolare attenzione va prestata al **confezionamento primario** del preparato: esso deve permettere la somministrazione della dose richiesta in maniera semplice e veloce anche a persone inesperte, garantendo allo



stesso tempo il mantenimento della qualità del prodotto. Nel caso delle preparazioni liquide, si consiglia di ricorrere a un sistema di confezionamento analogo a quello del prodotto industriale, utilizzando come confezionamento primario un **microclisma in polietilene** a bassa densità (LDPE) completo di cappuccio/sigillo; e un confezionamento secondario chiudibile e che protegga il contenuto.

Il **volume nominale** del contenitore primario dovrebbe essere congruo a quello del preparato, in modo tale da consentire l'estrusione dell'intera dose e limitare i residui. Diversi fornitori (es. Farmalabor s.r.l., Simonetta s.a.s) offrono contenitori di questo tipo con volumi pari a 3, 6, 9 ml.^[14,15] L'impiego di strategie alternative per il confezionamento deve essere valutato attentamente, in particolare per quanto riguarda i **materiali** utilizzati per la realizzazione del confezionamento primario, è infatti noto in letteratura che alcuni polimeri plastici (es. PVC, EVA) danno luogo al fenomeno di **adsorbimento** del diazepam.^[16,17]

Per quanto riguarda l'**etichettatura**, è opportuno ricorrere a etichette **plastificate**, in quanto i co-solventi utilizzati per l'allestimento del preparato possono cancellare le scritte in inchiostro. Si consiglia inoltre di utilizzare **colori diversi** per le etichette in base alla dose (se del caso), in modo tale contribuire ad evitare errori di somministrazione. Nel caso delle preparazioni liquide/gel, è appropriato indicare in etichetta di **conservare a temperatura ambiente** il prodotto e di non refrigerarlo, in quanto il principio attivo potrebbe precipitare,^[18] inoltre la viscosità del gel potrebbe aumentare, rischiando di compromettere la somministrazione della dose prescritta. Vanno riportate in etichetta le avvertenze ***“Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini”, “Soggetto alla disciplina del DPR 309/90, Tabella Medicinali, Sezione E”, “Non gettare nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici”.***

Formulazioni presenti in letteratura:

Di seguito è riportato un elenco delle **preparazioni a base di diazepam** disponibili in letteratura che potrebbero essere utilizzate per la somministrazione rettale del farmaco. Sono state riportate per prime le formulazioni per le quali risultano informazioni relative alla **stabilità**. È necessario, infatti, tenere presente il contesto di utilizzo del medicinale, il quale deve essere tenuto a disposizione in caso di necessità. Per questa ragione sarebbe da preferirsi un prodotto che garantisca un periodo di validità come minimo pari a 1-2 mesi.

▪ **Formulazione A (soluzione/gel)**

| | |
|---|-------------------|
| Diazepam | 5 mg [1,67 mg/ml] |
| Clisma base Manzoni (Farmalabor) * | q.b. a 3 ml |

* Composizione qualitativa: acqua preservata, glicole propilenico, PEG 400, idrossietilcellulosa (HEC).

Allestimento: solubilizzare a temperatura ambiente mediante agitazione magnetica il diazepam nella base per clismi Manzoni.

Confezionamento: microclisma con cappuccio/sigillo.

Stabilità: Farmalabor s.r.l. dichiara che il diazepam nella base per clismi Manzoni è stabile a temperatura ambiente per un periodo di almeno **3 mesi** (pubblicazione scientifica in fase di sottomissione in collaborazione con il Prof. Nunzio Denora, Dipartimento di farmacia – Scienze del farmaco (UniBa)).

▪ **Formulazione B (soluzione/gel)** ^[18]

| | |
|---|-----------------------|
| Diazepam | 0,2-0,6 g [2-6 mg/ml] |
| Glicole propilenico | 30 g |
| Etanolo | 10 g |
| Alcol benzilico | 1,5 g |
| Sodio benzoato | 0,2 g |
| Acido benzoico | 0,1 g |
| Agente gelificante (opzionale) * | q.b. |
| Acqua depurata | q.b. a 100 ml |

* Nel lavoro di riferimento è indicata idrossipropilmetilcellulosa E5 (HPMC-E5) al 15% (m/v).



Allestimento: mescolare l'alcol benzilico all'etanolo, aggiungere quindi l'acido benzoico e il glicole propilenico; sciogliere il diazepam nella miscela preparata di co-solventi e conservanti; (se del caso) aggiungere l'agente gelificante e mescolare fino ad ottenere una dispersione uniforme; sciogliere il sodio benzoato in un'aliquota di acqua (circa 30-35 ml); aggiungere lentamente la soluzione acquosa alla miscela a base di glicole propilenico mescolando; aggiungere acqua fino a volume, continuando a mescolare; (se del caso) lasciar riposare fino all'ottenimento del gel.^[18]

Confezionamento: microclisma con cappuccio/sigillo.

Stabilità: la formulazione risulta stabile fino a **4 mesi** a 26°C (conservata in contenitori di polietilene (PE) dotati di un applicatore adatto per la somministrazione rettale, al riparo dalla luce).

▪ **Formulazione C (soluzione/gel)** ^[19]

| | |
|---|-----------------|
| Diazepam | 0,5 g [5 mg/ml] |
| Glicole propilenico | 40 ml |
| Etanolo | 10 ml |
| Alcol benzilico | 1,5 ml |
| Acido benzoico | 0,1 g |
| Sodio benzoato | 4,9 g |
| Agente gelificante (opzionale) * | q.b. |
| Acqua depurata | q.b. a 100 ml |

* Nel lavoro di riferimento è indicata idrossipropilcellulosa (HPC) al 4,2% (m/v).

Allestimento: miscelare l'etanolo, il glicole propilenico e l'alcol benzilico; aggiungere il diazepam e mescolare fino a completa dissoluzione; (se del caso) aggiungere l'agente gelificante e mescolare fino ad ottenere una dispersione uniforme; miscelare il sodio benzoato e l'acido benzoico in un'aliquota di acqua (circa 30-35 ml); aggiungere lentamente la soluzione acquosa alla miscela a base di glicole propilenico mescolando; aggiungere l'acqua fino a volume, continuando a mescolare.

Confezionamento: microclisma con cappuccio/sigillo.

Stabilità: secondo NBP (non sono disponibili studi di stabilità per questa formulazione).



▪ **Formulazione D (soluzione/gel)** ^[20]

| | |
|---|-----------------|
| Diazepam | 0,1 g [1 mg/ml] |
| Glicerolo | 5 g |
| Metilparabene | 0,1 g |
| Agente gelificante (opzionale) * | q.b. |
| Acqua depurata | q.b. a 100 ml |

* Nel lavoro di riferimento è indicata metilcellulosa EM4 (MC-EM4) al 2,5% (m/v), 1.500 mPa (cps).

Allestimento: miscelare il diazepam, il metilparabene e l'agente gelificante (se del caso); aggiungere il glicerolo alle polveri e mescolare fino all'ottenimento di una pasta omogenea; aggiungere l'acqua poco per volta (circa 10 ml) fino a volume, continuando a mescolare.

Confezionamento: microclisma con cappuccio/sigillo.

Stabilità: secondo NBP (non sono disponibili studi di stabilità per questa formulazione).

Note: il diazepam potrebbe non essere in soluzione.

▪ **Formulazione E (supposte)** ^[21]

| | |
|------------------------------------|-----------------------|
| Diazepam | 1 g [10 mg/unità] |
| Glicole propilenico | 10 ml |
| Silice colloidale | 2,5 g |
| Polypeg (base per supposte) | q.b. per 100 supposte |

Allestimento: calcolare le quantità necessarie per ciascun componente; pesare e/o misurare accuratamente ogni componente; portare a fusione la base Polypeg scaldando fino a 60-65°C; tritare il diazepam insieme alla silice colloidale fino a una polvere fine; aggiungere il glicole propilenico alle polveri e mescolare fino all'ottenimento di una miscela omogenea; spargere lentamente la miscela a base di diazepam sulla superficie della base Polypeg fusa mantenuta sotto agitazione, quindi mescolare bene; interrompere il riscaldamento e lasciar raffreddare; quando la miscela raggiunge una viscosità ottimale, versare nello stampo; lasciar raffreddare e rimuovere eventuali eccessi.

Confezionamento: stampo per supposte.

Stabilità: secondo NBP (non sono disponibili studi di stabilità per questa formulazione).



Note: la densità della miscela potrebbe variare a seconda della quantità di principio attivo utilizzato, prima di procedere con la preparazione è necessario calibrare lo stampo con la formula per determinare la quantità di base richiesta; è consigliabile operare con un eccesso del 10% rispetto alle quantità richieste dei vari ingredienti.

▪ **Formulazione F (soluzione)**

| | |
|---------------------------------|--|
| Diazepam fiale 10 mg/2ml | 1 ml [per ottenere una soluzione 5mg/2,5ml] opp. 2 ml [per ottenere una soluzione 10mg/2,5ml] |
| Glicole propilenico | q.b. a 2,5 ml |

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

Allestimento clismi 10 mg/2,5 ml: prelevare con una siringa di volume adeguato 2 ml di diazepam soluzione (10 mg/2 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.

Confezionamento: microclisma con cappuccio/sigillo.

Stabilità: secondo NBP (si consiglia di non superare i 3 mesi di validità dalla data di allestimento).



Aspetti normativi e regime di dispensazione:

La sostanza ad uso farmaceutico rientra nella **Tabella dei Medicinali sez. B** della Farmacopea Ufficiale XII ed. La vendita o cessione, a qualsiasi titolo, anche gratuito, delle sostanze e dei medicinali compresi nelle tabelle, esclusi i medicinali di cui alla tabella dei medicinali, sezioni D ed E, è fatta alle persone autorizzate ai sensi del testo unico in base a richiesta scritta con buono acquisto conforme al modello predisposto dal Ministero della salute. Ogni acquisto o cessione, anche a titolo gratuito, di sostanze stupefacenti o psicotrope di cui alle sezioni A, B e C della Tabella dei medicinali, deve essere iscritto nel registro di entrata/uscita. I responsabili delle farmacie aperte al pubblico e delle farmacie ospedaliere nonché delle aziende autorizzate al commercio all'ingrosso riportano sul registro il movimento dei medicinali di cui alla Sezioni A, B e C della Tabella dei medicinali nel termine di 48 ore dalla dispensazione.

Il preparato magistrale rientra nella **Tabella dei Medicinali sez. E**.

La dispensazione dei medicinali appartenenti **alla sezione E**, è effettuata dal farmacista dietro presentazione di ricetta medica ripetibile complessivamente per non più di 3 volte nel periodo di validità di 30 giorni; la prescrizione di più di una confezione esclude la ripetibilità (D.M. 7.08.2006 in G.U. n. 193 del 21.08.2006).

Il farmacista deve annotare la data di spedizione, apporre il timbro della farmacia e annotare il prezzo praticato.

Bibliografia:

1. Informazioni sulla carenza dei medicinali Buccolam® e Micropam® (aggiornamento del 04/02/2021). Accessed March 9, 2021. <https://www.aifa.gov.it/-/informazioni-sulla-carenza-dei-medicinali-buccolam-e-micropam->
2. Micropam (RCP). Accessed March 9, 2021. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=029417>
3. Desitin 5 mg (SmPC). Accessed March 25, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2997/smpc#gref>
4. Desitin 10 mg (SmPC). Accessed March 25, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3001/smpc#gref>
5. RecTubes 5 mg (SmPC). Accessed March 25, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6798/pil#gref>
6. RecTubes 10 mg (SmPC). Accessed March 25, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6799/smpc#gref>
7. Stesolid (RCP). Accessed March 25, 2021. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58001/FT_58001.html#2-composici-n-cualitativa-y-cuantitativa
8. Diastat - Labeling-package insert. Accessed March 25, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=020648>
9. Alldredge BK, Venteicher R, Calderwood TS. Stability of diazepam rectal gel in ambulance-like environments. *Am J Emerg Med.* 2002;20(2):88-91. doi:10.1053/ajem.2002.31573
10. Aman-Pommier F, Degobert G, Jallut C. Solubility of diazepam in water + tert-butyl alcohol solvent mixtures: Part I. Experimental data and thermodynamic analysis. *Fluid Phase Equilib.* 2016;408:284-298. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.10.024>
11. Annex to the European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use.” Accessed March 25, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>
12. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, Committee for medicinal products for



- human use (CHMP). Accessed March 25, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population>
13. Development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development, WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Accessed March 25, 2021. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Rev3-PaediatricMedicinesDevelopment_QAS08-257Rev3_17082011.pdf
 14. Farmalabor s.r.l. Accessed March 9, 2021. <https://pack.farmalabor.it/prodotti/varie.html>
 15. Simonetta s.a.s. Accessed March 9, 2021. <https://www.simonettapackaging.it/farmaceutica-e-chimica/contenitori-in-plastica-per-farmaceutica-e-chimica/>
 16. Jin S-E, You S, Jeon S, Hwang S-J. Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method. *Int J Pharm.* 2016;506(1-2):414-419. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.04.040
 17. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm.* 2009;369(1):30-37. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.10.024>
 18. Dodov MG, Goracinova K, Simonoska M, Trajkovic-Jolevska S, Ribarska JT, Mitevaska MD. Formulation and evaluation of diazepam hydrogel for rectal administration. *Acta Pharm.* 2005;55(3):251-261.
 19. CompoundingToday.com - Diazepam 5-mg/mL in Hydroxypropyl Cellulose Rectal Gel. Accessed March 10, 2021. <https://compoundingtoday.com/Formulation/FormulaInfo.cfm?ID=1750>
 20. CompoundingToday.com - Diazepam 1-mg/mL Methylcellulose Rectal Gel, Preserved, Human, Canine. Accessed March 10, 2021. <https://compoundingtoday.com/Formulation/FormulaInfo.cfm?ID=1548>
 21. CompoundingToday.com - Diazepam 10-mg in PolyPegTM Rectal Suppositories. Accessed March 10, 2021. <https://compoundingtoday.com/Formulation/FormulaInfo.cfm?ID=2173>