

## STUDI DI STABILITÀ DELL'OMEPRAZOLO IN FAST ORAL SOLUTION CHOPIN PER L'ALLESTIMENTO DI SOLUZIONI ORALI

Antonio Spennacchio<sup>1,3</sup>, Antonio Lopalco<sup>1</sup>, Flavia la Forgia<sup>2</sup>, Angela Lopedota<sup>1</sup>, Gerardo Aliberti<sup>2</sup>, Nunzio Denora<sup>1</sup>, Sergio Fontana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco – Università degli studi di Bari Aldo Moro

<sup>2</sup> Farmalabor srl - Centro Studi e Ricerche "Dr Sergio Fontana, 1900-1982"

<sup>3</sup> Farmacia Spennacchio Vitantonio s.a.s.

antonio.spennacchio@uniba.it

**Premessa:** L'omeprazolo è un inibitore della pompa protonica ampiamente utilizzato per la profilassi e il trattamento delle ulcere gastroduodenali e per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. A causa della limitata solubilità del farmaco in acqua e della sua instabilità chimico-fisica, ad oggi sono disponibili sul mercato formulazioni contenenti questo principio attivo farmaceutico (API), sotto forma di capsule e compresse gastroresistenti o di omeprazolo sodico in polvere per soluzione per infusione, di uso ospedaliero. Queste forme di dosaggio sono caratterizzate da una bassa compliance, non consentono una terapia personalizzata e non soddisfano le esigenze dei pazienti di tutte le età, in particolare di quelli che non sono in grado di deglutire compresse o capsule. Una alternativa è fornita dalla attuale pratica galenica, grazie alla quale è possibile realizzare delle sospensioni liquide orali a base di omeprazolo caratterizzate, però, da scarsa stabilità chimica e fisica.

**Obiettivo:** L'obiettivo del lavoro è la realizzazione della nuova fast oral solution Chopin, un veicolo liquido orale in grado di consentire la preparazione di soluzioni a base di omeprazolo.

La base contiene idrossipropil-β-ciclodestrina (HPβCD), disciolta in fase acquosa (pH 8-9), la cui presenza assicura un miglioramento della solubilità e della stabilità chimica e fisica del farmaco, nonché la shelf-life della formulazione.

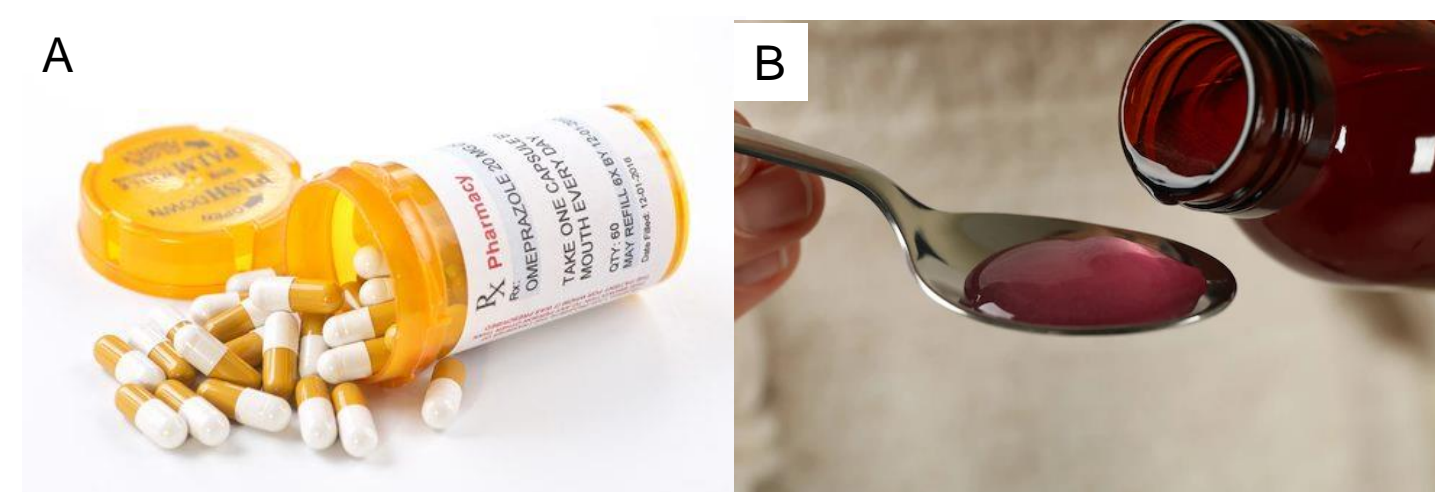


Figura 1. Forme farmaceutiche contenenti omeprazolo disponibili: capsule gastroresistenti (A) e sospensione estemporanea (B).

### METODI

#### Composizione qualitativa della fast oral solution Chopin

La fast oral solution Chopin è stata realizzata miscelando i seguenti eccipienti:

Acqua altamente purificata (F.U.)
Idrossipropil-β-ciclodestrina
Sodio idrogeno carbonato
Carbossimetilcellulosa sodica
Metilparabene
Propilparabene
Sucralosio
Aroma fragola

#### Metodo analitico

Gli studi per valutare la solubilità dell'attivo all'interno della base e la sua stabilità chimica nel tempo sono stati effettuati tramite una idonea metodica HPLC.

#### Studio di solubilità

Per determinare la massima solubilità dell'omeprazolo all'interno del veicolo farmaceutico, un eccesso di attivo è stato posto in matracci di vetro contenenti la fast oral solution Chopin. I campioni sono stati preparati in triplicato e avvolti in fogli di alluminio per evitare la fotodegradazione dell'API. I campioni sono stati lasciati sotto agitazione magnetica per 3 giorni a 25 °C, dopo i quali i campioni sono stati centrifugati al fine di separare l'eccesso di farmaco ed infine analizzati tramite metodica HPLC.

#### Studio di stabilità chimico-fisica

I campioni per lo studio di stabilità sono stati preparati solubilizzando l'omeprazolo nella fast oral solution Chopin. La soluzione ottenuta aveva una concentrazione di 1,0 mg/mL ed è stata ripartita in contenitori ambrati, i quali sono stati conservati a due differenti temperature di stoccaggio: 4-8 °C e 25 °C.

La stabilità fisica è stata determinata controllando periodicamente il cambiamento di colore della soluzione o la formazione di precipitati. La stabilità chimica, invece, è stata valutata andando a quantificare il titolo residuo di omeprazolo nei campioni e l'eventuale formazione di suoi degradanti analizzando i picchi del cromatogramma e le loro aree in relazione alla curva di calibrazione del farmaco. La cinetica di degradazione del farmaco è stata correlata ad una cinetica del primo ordine, avente la seguente equazione (1):

$$[A]_t = [A]_0 \times e^{-kt} \quad (1)$$

Dove [A]<sub>t</sub> è la concentrazione di API nel tempo (t), [A]<sub>0</sub> è la concentrazione iniziale di API e k è la costante cinetica di degradazione.



Figura 2. Campioni di soluzione di omeprazolo in fast oral solution Chopin (1,0 mg/mL) per gli studi di stabilità.

### RISULTATI E DISCUSSIONE

#### Solubilità dell'omeprazolo

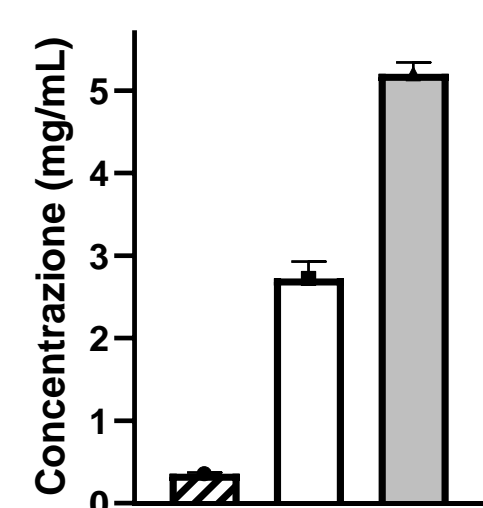


Figura 3. Valori di solubilità (mg/mL) dell'omeprazolo a 25 °C in acqua, in acqua con 20% p/V di HPβCD e in fast oral solution Chopin. I dati sono stati ottenuti mediante analisi HPLC.

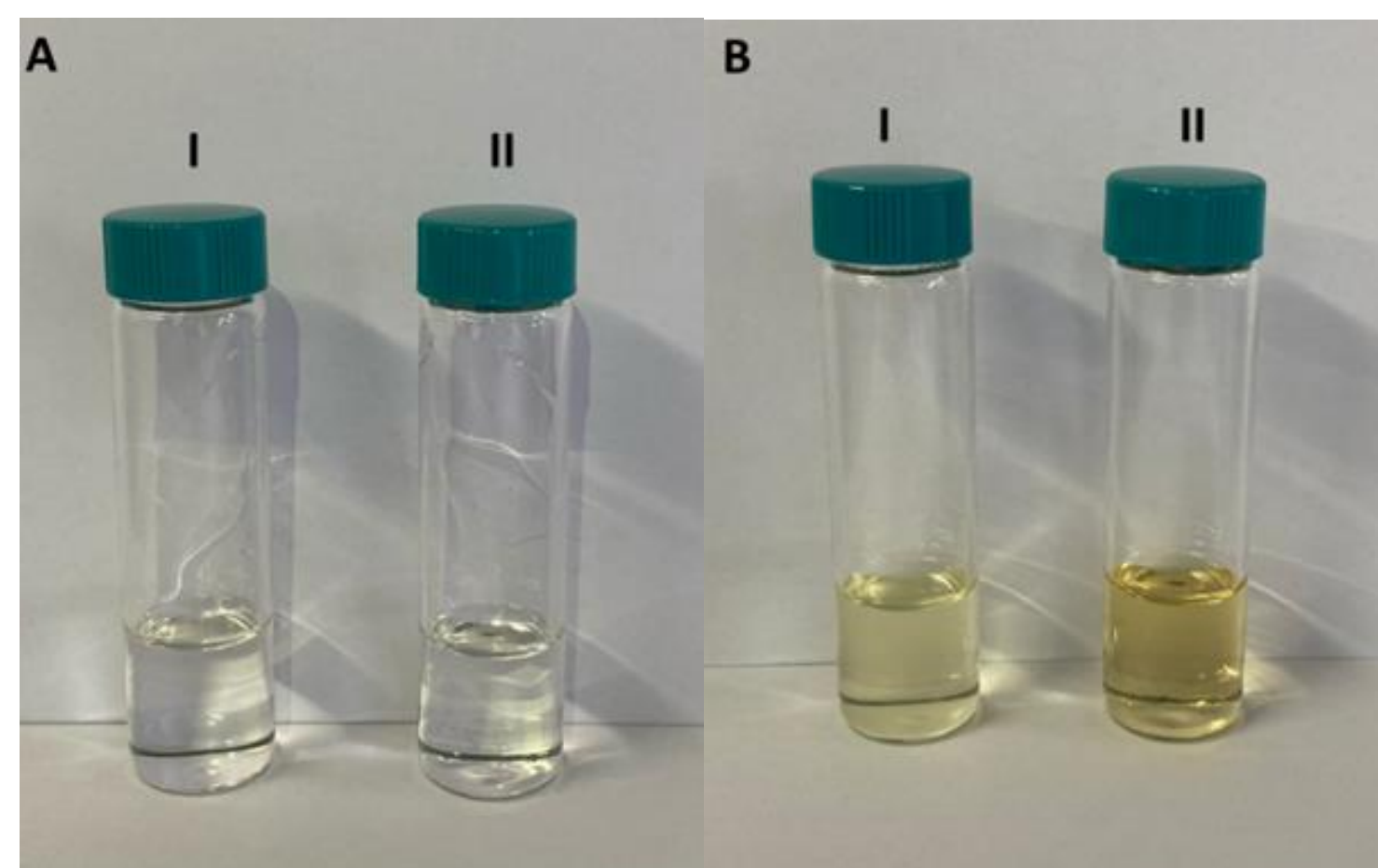


Figura 5. Immagini delle formulazioni di omeprazolo in fast oral solution Chopin con una concentrazione di 1,0 mg/mL subito dopo la preparazione (A, I, II) e dopo tre mesi (B, I, II). La formulazione (I) è stata conservata a 4-8 °C e (II) a 25 °C.

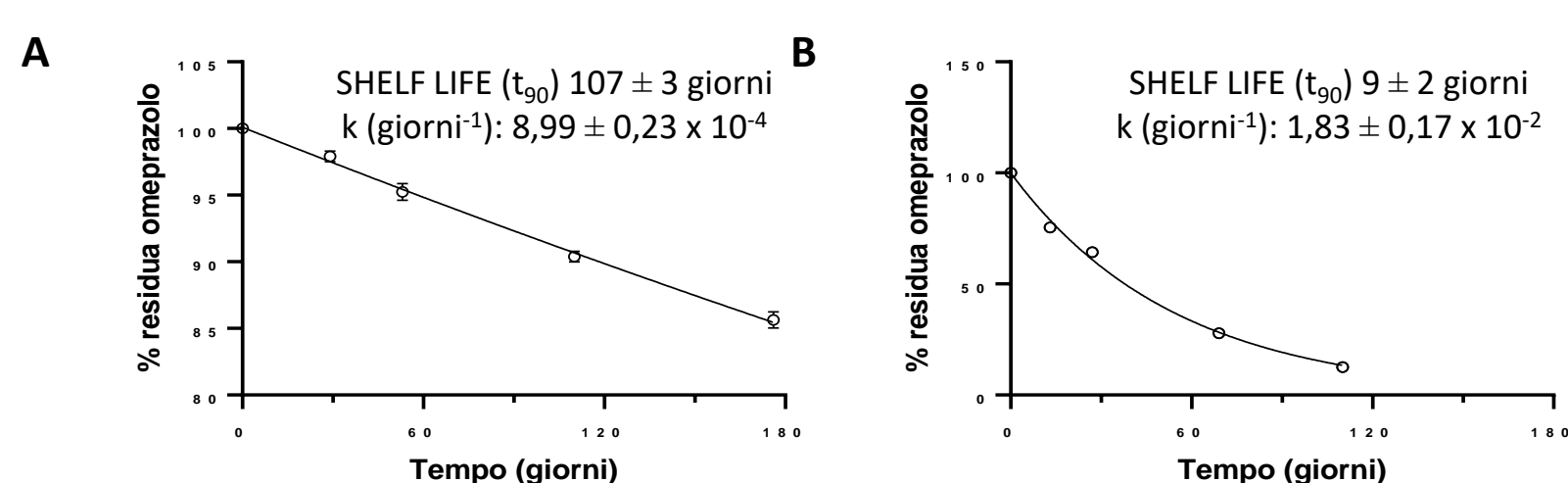


Figura 4. Profili cinetici di degradazione dell'omeprazolo alla concentrazione di 1,0 mg/mL in fast oral solution Chopin a 4-8 °C (A) e a 25 °C (B). Le linee rappresentano il fitting dei dati sperimentali ottenuto usando una equazione cinetica del primo ordine. I punti raffigurati con le relative deviazioni standard (D.S.) derivano dalla media dei valori di analisi HPLC condotte in triplicato.

Tabella 1. Percentuale residua e concentrazione (mg/mL) di omeprazolo nelle formulazioni in fast oral solution Chopin alle temperature di 4-8 °C e 25 °C. Le concentrazioni e relative deviazioni standard (D.S.) sono state determinate mediante analisi HPLC e rappresentano la media dei valori ottenuti da tre esperimenti differenti.

Temperatura (°C)	Tempo (giorni)	% Residua omeprazolo ± D.S.	Concentrazione residua omeprazolo ± D.S. (mg/mL)
4-8	0	100 ± 0,602	1,054 ± 0,006
	29	97,91 ± 0,411	1,032 ± 0,004
	53	95,24 ± 0,623	1,004 ± 0,006
	110	90,38 ± 0,393	0,953 ± 0,004
	176	85,63 ± 0,606	0,903 ± 0,005
25	0	100 ± 0,602	1,054 ± 0,006
	13	75,49 ± 0,727	0,796 ± 0,006
	29	64,28 ± 0,495	0,678 ± 0,003
	69	27,77 ± 1,102	0,293 ± 0,003
	110	12,59 ± 0,770	0,133 ± 0,001

### CONCLUSIONI

Grazie all'impiego della fast oral solution Chopin è stato possibile realizzare una innovativa formulazione liquida orale veicolante omeprazolo. Con questo nuovo veicolo è possibile compensare efficacemente l'assenza di formulazioni liquide a base di omeprazolo sul mercato. In questo modo, è possibile preparare facilmente soluzioni contenenti omeprazolo alla concentrazione di 1,0 mg/mL, con la possibilità di personalizzare le terapie per ogni paziente, superando i limiti delle attuali formulazioni disponibili in commercio. Inoltre, grazie alla fast oral solution Chopin, è possibile migliorare l'attuale pratica galenica, che consente la preparazione di sospensioni a base di omeprazolo, caratterizzate da una bassa stabilità chimica e fisica. In questo modo i farmacisti preparatori potranno allestire rapidamente soluzioni orali stabili veicolanti omeprazolo grazie all'innovativa fast oral solution Chopin, fornendo una comoda e valida alternativa alle formulazioni commerciali e garantendo ai pazienti un preparato farmaceutico di alta qualità.