

STUDI DI STABILITÀ CHIMICO E FISICA DI SOSPENSIONI ESTEMPORANEE ORALI DI PARACETAMOLO IN "FAST ORAL SOLUTION PUCCINI"

Chiara Lacassia¹, Antonio Spennacchio¹, Angela Assunta Lopedota¹, Flavia la Forgia², Sergio Fontana², Nunzio Denora¹, Antonio Lopalco¹.

¹ Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli studi di Bari Aldo Moro

² Farmalabor srl, Centro Studi e Ricerche "Dr Sergio Fontana, 1900-1982"

chiara.lacassia@uniba.it

INTRODUZIONE



Il paracetamolo (PRM) rappresenta uno dei farmaci ad azione antipiretica ed analgesica più utilizzati in tutto il mondo in quanto è una molecola caratterizzata da ottima tollerabilità e con un profilo di sicurezza elevato.

Durante l'ultimo anno ci sono stati problemi di approvvigionamento di molti farmaci industriali causati da elevata richiesta e problemi produttivi, tra i quali PRM sciroppo 50mg/mL.

La carenza di tale formulazione può essere sopperita dall'allestimento di preparati galenici come riportato nella monografia di riferimento, della British Pharmacopoeia¹. Nessuna descrizione della composizione del veicolo idoneo per l'allestimento della formulazione è presente nella stessa.

Il presente studio ha previsto l'allestimento di sospensioni orali di PRM alla concentrazione di 50 mg/mL ad uso pediatrico mediante l'utilizzo della base liquida denominata Fast Oral Solution Puccini.

Studi di stabilità chimica del principio attivo nel veicolo liquido è stata valutata mediante cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC). Ispezioni visive e misurazioni del pH delle formulazioni sono state condotte per valutare la loro stabilità fisica. Gli studi sono stati condotti per 3 mesi alle temperature di 4-8°C e 25°C.

MATERIALI E METODI

Preparazione campione

Il PRM e la base Fast Oral Solution Puccini sono state donate dall'azienda Farmalabor. La base è stata scelta (composizione in Tabella 1) per la presenza del saccarosio in grado di migliorare la palatabilità e mascherare il sapore amaro del PRM e del sistema tamponante (ac. citrico e sodio fosfato dibasico) che garantisce un pH intorno a 4.5.

Per la preparazione della formulazione 10 g di PRM sono stati dispersi in 200 mL di base mediante agitazione magnetica in un beker da 500 mL per circa 10min. La sospensione ottenuta è stata successivamente ripartita in sei flaconcini ambrati da 50 mL e conservati alle temperature di 4-8°C e 25°C per le valutazioni di stabilità.

Tabella 1. Composizione qualitativa veicolo

| |
|--------------------------|
| Saccarosio |
| Glicerolo |
| Sorbitolo |
| Acido citrico |
| Sodio fosfato dibasico |
| Potassio sorbato |
| Acqua altamente depurata |

Metodo HPLC per la valutazione della stabilità chimica del PRM

La colonna utilizzata per le analisi è stata una Zorbax eclipse plus C18 250 mm x 4,6 x 5µm (Agilent Technologies, CA) termostata a 35° C. La velocità di flusso della fase mobile è stata di 1,0 mL/min e l'acquisizione dei cromatogrammi effettuata a lunghezza d'onda di 245 nm. Un metodo a gradiente è definito nella tabella 2.

Tabella 2. Percentuali di tampone fosfato (PBS) e metanolo usati nel metodo HPLC a gradiente.

| Tempo (min) | % PBS (pH=3) | % Metanolo |
|-------------|--------------|------------|
| 0 | 90 | 10 |
| 5 | 70 | 30 |
| 10 | 70 | 30 |
| 15 | 90 | 10 |

Il metodo HPLC è stato validato mediante studi di degradazione forzata dei PRM veicolato nella base in condizioni di stress ossidativo (H₂O₂ al 30% p/p), termico (70°C), alcalino (NaOH 1M), acido (HCl 1M), UV.

RISULTATI

Figura 1. Cromatogrammi HPLC rappresentativi della soluzione di PRM in metanolo (50 mg/mL) (AI) e della formulazione di PRM (50 mg/mL) (AII). Cromatogrammi del principio attivo sottoposto a stress test in presenza di H₂O₂ (BI, BII), HCl (CI, CII), NaOH (DI, DII), luce UV (EI, EII) e a 70°C (FII) per 24 ore.

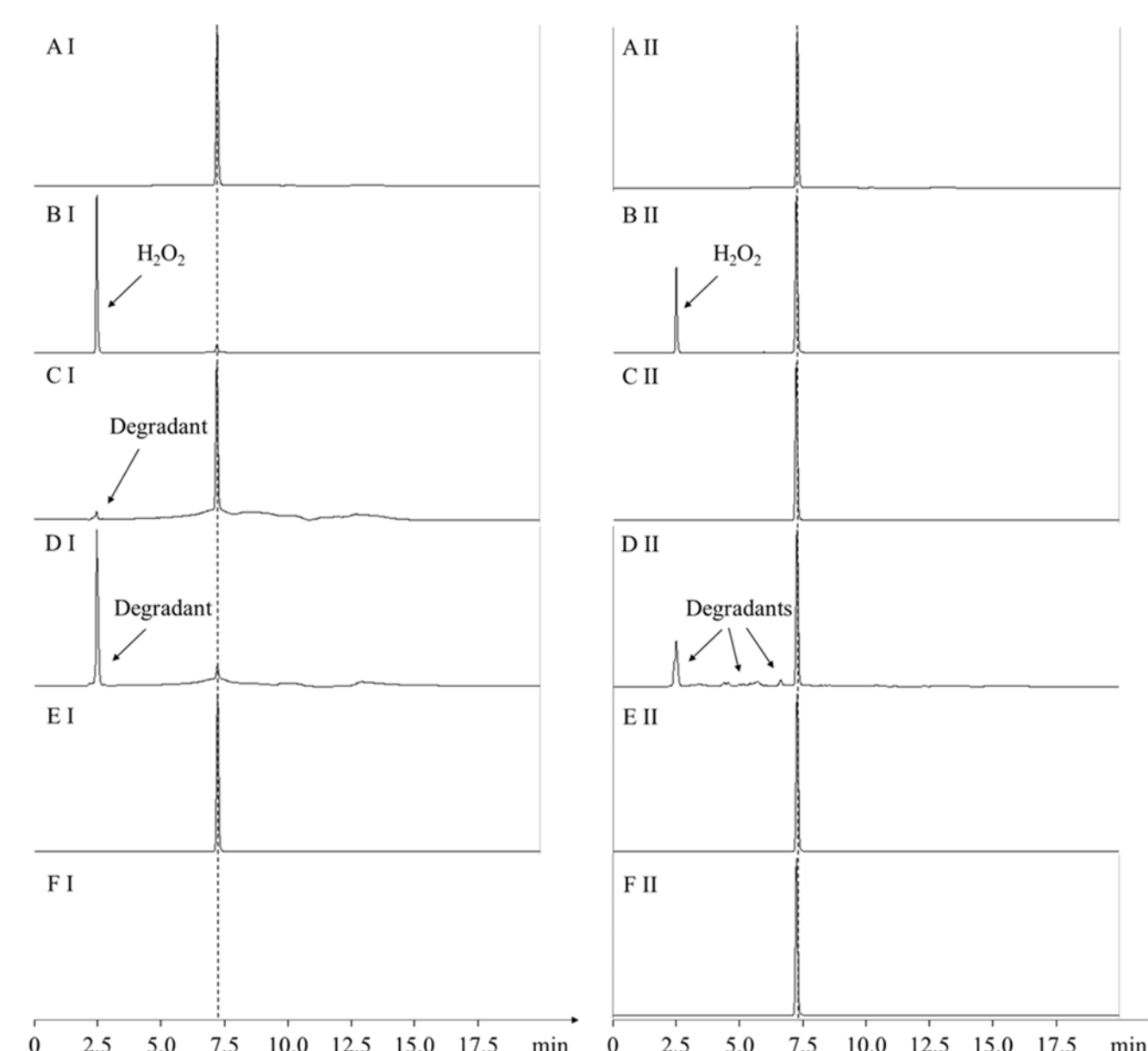
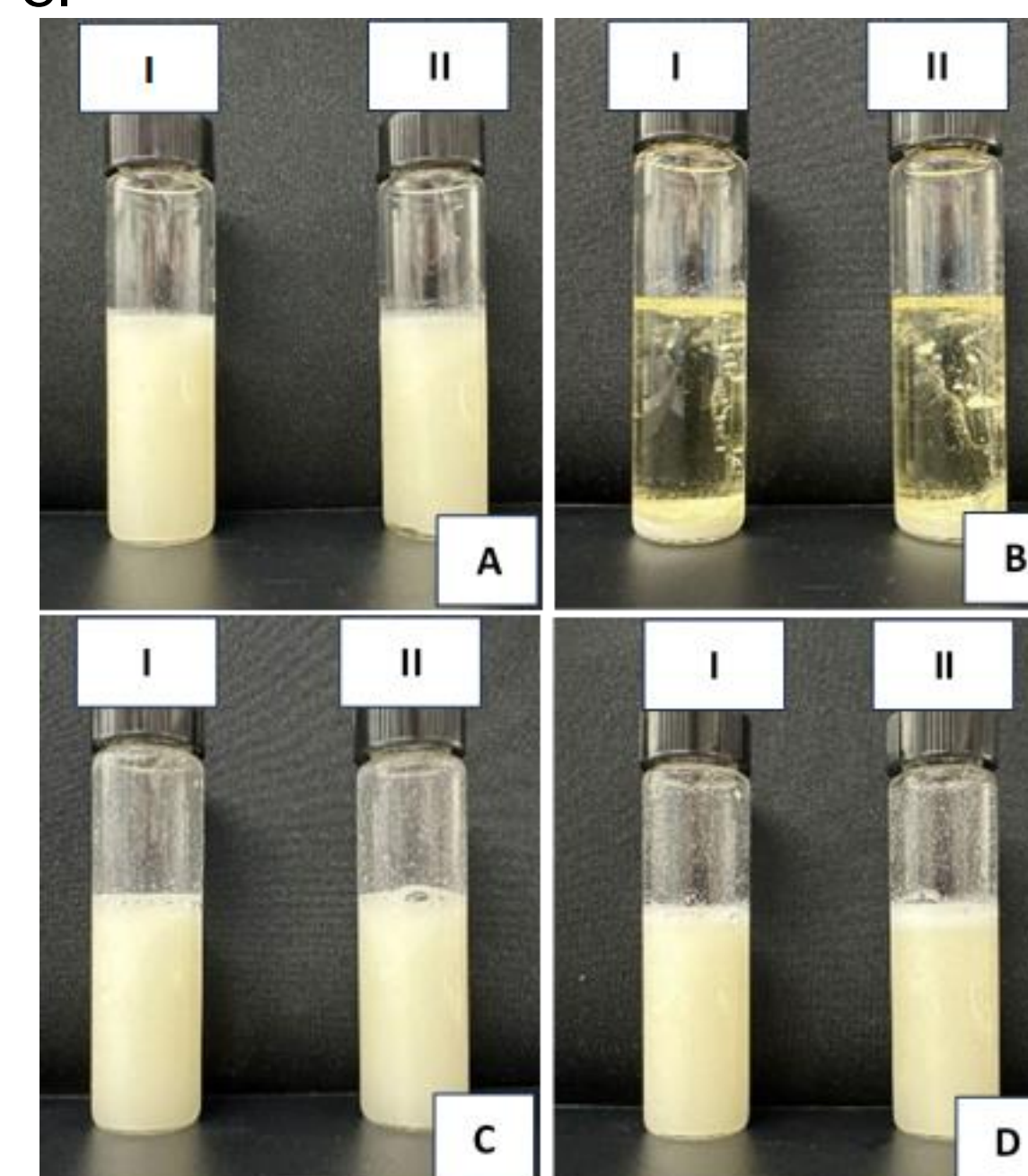


Tabella 3. Concentrazione residua (mg/mL) di PRM nelle formulazioni alle temperature di 4-8°C e 25°C. Le concentrazioni e le relative deviazioni standard (S.D.) sono state determinate mediante analisi HPLC e rappresentano la media dei valori ottenuti da tre diversi esperimenti.

| Temperatura (°C) | Tempo (giorni) | PRM concentrazione ± S.D. (mg/mL) |
|------------------|----------------|-----------------------------------|
| 4-8 | 0 | 47.80 ± 0.95 |
| | 7 | 49.50 ± 1.45 |
| | 14 | 47.62 ± 1.28 |
| | 23 | 47.59 ± 0.28 |
| | 29 | 49.27 ± 0.09 |
| | 62 | 50.27 ± 1.70 |
| 25 | 90 | 48.78 ± 1.15 |
| | 0 | 47.80 ± 0.95 |
| | 7 | 51.51 ± 1.50 |
| | 14 | 48.30 ± 1.15 |
| | 23 | 51.78 ± 2.73 |
| | 29 | 51.09 ± 0.09 |
| | 62 | 48.00 ± 0.55 |
| | 90 | 49.22 ± 0.79 |

Figura 2. Immagini della sospensione di PRM in base "Fast Oral Solution Puccini" (50 mg/mL) subito dopo la preparazione (A I, II), dopo 30 giorni (B I, II), dopo l'agitazione (C I, II) e 5 minuti dopo l'agitazione (D I, II). Le formulazioni (I) sono state conservate a 4-8 °C e (II) a 25°C.



Il metodo HPLC sviluppato permette di distinguere il PRM dai suoi degradanti come dimostrato dagli studi di degradazione forzata (Figura 1). Il PRM è chimicamente stabile nella Fast Oral Solution Puccini (Tabella 3) quando le formulazioni alla concentrazione di 50 mg/mL sono conservate a 4-8 °C e 25 °C per tre mesi. Le sospensioni, conservate alle due temperature, presentano nel tempo un fenomeno di instabilità fisica reversibile, che consiste nella formazione di un sedimento facilmente risospesibile mediante semplice agitazione del flacone (Figura 2). Nessuna variazione di pH è riscontrata nei tre mesi alle due temperature di conservazione.

CONCLUSIONE

La base "Fast oral solution Puccini" rappresenta un idoneo veicolo per allestire sospensioni orali di PRM per uso pediatrico alla concentrazione di 50 mg/mL. Inoltre, il suo impiego offre il vantaggio di ridurre le operazioni tecnologiche da effettuare in laboratorio galenico e gli errori associati all'operatore, garantendo al paziente qualità, efficacia e sicurezza del medicinale dispensato.

BIBLIOGRAFIA

1. Monografia di B.P.2021 (British Pharmacopoeia): "Paracetamol Oral Suspension";
2. Physical-Chemical Stability of the Extemporaneous Paracetamol Oral Suspension in "Puccini" Base. International Journal of Pharmaceutical Compounding (IJPC), Accepted (2022).