



Centro Servizi - Bologna Fiere

## STUDI DI STABILITÀ CHIMICO-FISICA DI SOLUZIONI GALENICHE ORALI DI ACIDO URSODESOSSICOLICO IN BASE "WAGNER"

Chiara Lacassia<sup>1</sup>, Francesco Pio Cicinato<sup>1</sup>, Flavia la Forgia<sup>2</sup>, Sergio Fontana<sup>2</sup>, Nunzio Denora<sup>1</sup>, Antonio Lopalco<sup>1</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"

[chiara.lacassia@uniba.it](mailto:chiara.lacassia@uniba.it)

### 1 INTRODUZIONE

L'acido ursodesossicolico (UDCA) è utilizzato per il trattamento di diverse patologie sia nell'adulto che nei pazienti pediatrici, quali colestasi epatica e biliare, gestione dell'atresia biliare e trattamento della colestasi associata alla nutrizione parenterale. In commercio esistono formulazioni solide come compresse o capsule con dosaggio tra 150-500 mg per soli adulti. I dosaggi giornalieri raccomandati per i bambini variano tra 5 e 30 mg/kg, somministrabili sotto forma di sospensioni orali, suddivisi in due o tre dosi. In Farmacopea Britannica 2022 è presente la monografia relativa alle sospensioni di UDCA<sup>1</sup>. Questa pur legittimando il farmacista all'allestimento delle stesse seguendo le NBP, non presenta alcun riferimento alle caratteristiche del veicolo più idoneo ad incorporare l'attivo. Al fine di offrire una preparazione liquida pediatrica per uso orale a base di UDCA alternativa alle sospensioni galeniche, il presente studio ha previsto l'allestimento di soluzioni alla concentrazione di 20 mg/mL mediante l'utilizzo della base pronta denominata Fast Oral Solution Wagner. Studi di stabilità chimica del principio attivo nel veicolo liquido sono stati condotti mediante HPLC-RID, mentre la stabilità fisica delle formulazioni è stata valutata attraverso ispezioni visive e misurazioni del pH. Gli studi sono stati condotti per un mese conservando le formulazioni alle temperature di 4, 25 e 40 °C.

### 2 MATERIALI E METODI

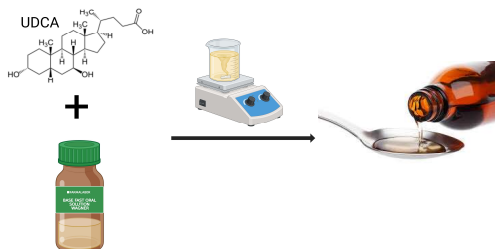
#### Studio di solubilità UDCA in Base Wagner

Lo studio di solubilità dell'UDCA nella base Wagner è stato effettuato mediante il metodo di saturazione *shake-flask*. Un eccesso di farmaco è stato inserito in *vials* di vetro contenenti la base pronta. Per raggiungere l'equilibrio di solubilità, i campioni sono stati lasciati sotto agitazione magnetica per 24 ore a 25 °C. Successivamente il surnatante è stato separato dal precipitato ed analizzato mediante il metodo HPLC-RID riportato. Gli esperimenti sono stati condotti in triplicato.

#### Preparazione Soluzioni UDCA in Base Wagner

Per la preparazione della formulazione 2 g di UDCA sono stati aggiunti in 100 mL di base mediante agitazione magnetica in un beker da 250 mL per circa 20 min (Figura 1). La soluzione ottenuta è stata successivamente ripartita in sei flaconcini ambrati da 50 mL e conservati alle temperature di 4, 25 e 40 °C per le valutazioni di stabilità.

Figura 1. Modalità di allestimento dei campioni di UDCA in Base Fast Oral Solution Wagner.



#### Metodo HPLC per la valutazione della stabilità chimica dell'UDCA

È stato utilizzato il metodo HPLC-RID presente in Farmacopea Europea<sup>2</sup>. La colonna utilizzata per le analisi è stata una Zorbax eclipse plus C18 250 mm x 4,6 x 5 µm (Agilent Technologies, CA) termostata a 40° C. La velocità di flusso della fase mobile è stata di 0,8 mL/min e l'acquisizione dei cromatogrammi effettuata mediante rivelatore dell'indice di rifrazione.

Per verificare la stabilità chimica del farmaco nella base, sono stati prelevati 2 mL di campione e diluiti in metanolo in matracci da 20 mL e successivamente analizzati in HPLC.

### 3 RISULTATI

L'UDCA è caratterizzato da una solubilità intrinseca in acqua pari a 0,2 mg/mL. Mediante lo studio di solubilità effettuato è stato dimostrato che la base Wagner è in grado di solubilizzare il farmaco al suo interno, fino a 30 mg/ml (Figura 2). Questo è possibile grazie alla presenza della idrossipropil-β-ciclodestrina in grado di formare complessi idrosolubili con l'UDCA.

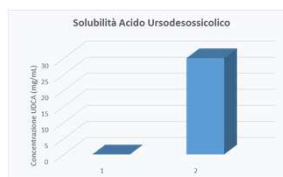


Figura 2. Valori di solubilità intrinseca dell'UDCA (mg/mL) in acqua (1) e nella Base Fast Oral Solution Wagner (2).

Il metodo HPLC-RID permette di distinguere il picco dell'UDCA dai suoi degradanti come descritto nella monografia di riferimento presente in Farmacopea Europea. L'UDCA è chimicamente stabile nella Fast Oral Solution Wagner (Tabella 1) quando le formulazioni alla concentrazione di 20 mg/mL sono conservate a 4, 25 e 40 °C per un mese.

Temperatura (°C)	Tempo (giorni)	Concentrazione UDCA ± S.D. (mg/mL)
4	0	20,39 ± 0,03
	15	20,27 ± 0,05
	30	20,36 ± 0,102
25	0	20,39 ± 0,04
	15	19,97 ± 0,06
	30	19,55 ± 0,03
40	0	20,38 ± 0,06
	15	20,23 ± 0,012
	30	20,41 ± 0,07

Tabella 1. Concentrazione residua (mg/mL) di UDCA nelle formulazioni. Le concentrazioni e le relative deviazioni standard (S.D.) sono state determinate mediante analisi HPLC e rappresentano le medie dei valori ottenuti da tre diversi lotti. Le analisi sono state condotte in triplicato.

### 4 CONCLUSIONI

La base "Fast Oral Solution Wagner" rappresenta un idoneo veicolo per allestire soluzioni orali di UDCA per uso pediatrico alla concentrazione di 20 mg/mL. 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 pediatrico una personalizzazione della terapia e al tempo stesso la qualità, efficacia e sicurezza del medicinale dispensato.

### 5 BIBLIOGRAFIA

1. Monografia sospensione di acido ursodesossicolico – Farmacopea Britannica 2022.
2. Monografia acido ursodesossicolico - Farmacopea Europea 11ª edizione.