

STABILITA' E COMPATIBILITA' DI AMBROXOLO, BUDESONIDE, BECLOMETASONE DIPROPIONATO E N-ACETILCISTEINA AD USO INALATORIO CON ACQUA TERMALE DI SIRMIONE

Francesco Saverio Robustelli della Cuna^{1,2}, Cristina Sottani³, Luisa Gervasio², Elena Grignani³- ¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia, ²Servizio di Farmacia, Fondazione Istituto Neurologico Nazionale "Casimiro Mondino", Pavia, ³Centro Ricerche Ambientali, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

La via inalatoria rappresenta una modalità razionale per la somministrazione di farmaci, in quanto permette ai principi attivi di arrivare direttamente nel distretto nasale con elevato effetto terapeutico e diminuiti effetti indesiderati. I farmaci per nebulizzazione per i quali esistono indicazioni terapeutiche relative a patologie delle vie aeree sono rappresentati principalmente da corticosteroidi, e mucolitici. L'acqua termale di Sirmione possiede azione mucolitica, antisettica e idratante, pertanto risulta idonea alla somministrazione tramite aerosol terapia come agente singolo, ma anche come veicolo di farmaci ad uso inalatorio. Non essendo disponibili dati riguardo la compatibilità di farmaci ad uso inalatorio con l'acqua termale di Sirmione, è stata valutata la stabilità, in contenitori per aerosol terapia, di N-acetilcisteina, ambroxolo, budesonide e beclometasone dipropionato dopo diluizione con acqua di Sirmione.

Preparazione del campione: 3 campioni identici per ciascun principio attivo sono stati analizzati immediatamente dopo la diluizione (volume finale 5 ml) e successivamente a 1 ora, 6 ore, 12 ore e 24 ore. I campioni sono stati conservati in contenitori per aerosol a temperatura ambiente e alla luce. Il pH delle soluzioni è stato determinato prima di ciascuna analisi utilizzando un pHmetro. Le analisi sono state effettuate in triplicato (n=9). la concentrazione iniziale (tempo 0) è stata considerata come 100% e le successive concentrazioni sono state espresse come percentuale rispetto al valore iniziale. In accordo con i criteri di accettabilità indicati nelle NBP della FU XII edizione, una degradazione del principio attivo superiore al 10% della concentrazione iniziale è stata considerata come perdita di attività inaccettabile. Le analisi sono state effettuate mediante cromatografia liquida ad elevata prestazione accoppiata a spettrometria di massa in triplo quadrupolo (UHPLC-MS/MS). Gli analiti in oggetto sono stati acquisiti in modalità ESI positivo (ESI⁺), e in QqQ con acquisizione in multiple ion monitoring (MRM)..

Molecola	Conc. iniziale (mg/mL)	% concentrazione iniziale			
		+1 ora	+6 ore	+12 ore	+24 ore
N-acetilcisteina	60±0.2	99.9±0.3	99.5±0.4	99.6±0.3	99.8±0.2
Ambroxolo	30±0.4	99.6±0.3	100.0±0.3	99.9±0.4	98.1±0.4
Budesonide	0.05±0.2	99.8±0.2	99.9±0.3	99.7±0.2	97.8±0.1
Budesonide	0.10±0.5	99.9±0.3	99.8±0.2	99.6±0.3	98.8±0.5
Beclometasone	0.16±0.3	100.1±0.3	99.8±0.3	99.7±0.1	99.6±0.3

In tabella 1 sono riportati i dati di stabilità delle quattro molecole analizzate immediatamente dopo la diluizione con acqua termale di Sirmione (tempo 0), conservati in ampole per aerosol terapia a temperatura ambiente ed esposti alla luce. Come si evince tutti i principi attivi presentano una stabilità ottimale al tempo +1 ora, +6 ore, +12 ore e +24 ore. La degradazione media è risultata pari a 0.3% per N-acetilcisteina, 0.6% per ambroxolo, 0.7% per budesonide (0.25 mg/ml), 0.5% per budesonide (0.50 mg/ml) e 0.2% per beclometasone dipropionato. Il pH delle soluzioni è risultato pari a 6.8 per l'intera durata dello studio.

Il metodo proposto è stato sviluppato con successo e ha permesso di definire un protocollo efficiente, semplice, rapido, sensibile ed economico per la valutazione della stabilità di N-acetilcisteina, ambroxolo, budesonide e beclometasone dipropionato ad uso inalatorio, dopo diluizione in acqua termale di Sirmione in ampole per aerosol terapia. Tutti i principi attivi oggetto di studio si sono dimostrati stabili, nelle condizioni analizzate, per 24 ore a temperatura ambiente.

