



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE CUATRO
FORMULACIONES MAGISTRALES CON OMEPRAZOL EN
SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA, ELABORADAS CON
DIFERENTES VEHÍCULOS**

Trabajo de Integración curricular

Tipo: Proyecto Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORAS: JOSSELYN ESTEFANÍA BERNAL RIVERA

ANA FRANCISCA RICAURTE NEIRA

DIRECTOR: BQF. JOHN MARCOS QUISPILLO MOYOTA, M.Sc.

Riobamba – Ecuador

2022

©2022, Josselyn Estefanía Bernal Rivera & Ana Francisca Ricaurte Neira

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Nosotras, JOSSELYN ESTEFANÍA BERNAL RIVERA y ANA FRANCISCA RICAURTE NEIRA declaramos que el presente trabajo de integración curricular es de nuestra autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

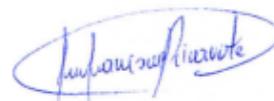
Como autoras asumimos la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de integración curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 14 abril de 2022



Josselyn Estefanía Bernal Rivera

172332145-9

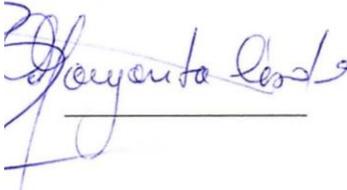


Ana Francisca Ricaurte Neira

060417970-5

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del trabajo de Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular: Tipo: Trabajo Experimental, **ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE CUATRO FORMULACIONES MAGISTRALES CON OMEPRAZOL EN SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA, ELABORADAS CON DIFERENTES VEHÍCULOS**, realizado por las señoritas: **JOSSELYN ESTEFANÍA BERNAL RIVERA y ANA FRANCISCA RICAURTE NEIRA**, ha sido minuciosamente revisado por los miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

| | FIRMA | FECHA |
|---|--|------------|
| Bqf. Adriana Isabel Rodríguez Basantes, M.Sc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL |  | 2022-04-14 |
| Bqf. John Marcos Quispillo Moyota, M.Sc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR |  | 2022-04-14 |
| Dra. Margarita del Carmen Cárdenas Badillo MIEMBRO DEL TRIBUNAL |  | 2022-04-14 |

DEDICATORIA

A ti mi Dios gracias porque me has permitido tener vida, salud y fuerzas para seguir luchando y así culminar mis estudios y mi trabajo de Integración Curricular. A ti señora bonita porque sé que este era uno de los sueños que tenías para mí, desde aquí hasta el cielo te dedico este triunfo, aquí estoy gracias a cada enseñanza que me dejaste, por haberme dado tanto amor, paciencia, por enseñarme que todo se logra con esfuerzo, a pesar de que ha sido un camino largo tus fuerzas me hicieron seguir adelante, gracias mamita. A ti papito por tu amor, apoyo, sacrificios, por ser mi ejemplo a seguir, por tus consejos sé que la vida es dura, pero está en nosotros seguir adelante, por decirme que nunca me debo rendir y siempre se debe mejorar, por la confianza depositada en mí. A ti ñaño de tantas luchas y anécdotas, de todo lo vivido gracias eres uno de los pilares más importantes para mí, mil gracias Vanne por ser mi confidente, por escucharme y darme consejos, por ayudarme a que se cumpla un sueño más, a Sammy y Ariel por ser los niños que adoro con mi vida y que hacen que todo se vea más bonito. Gracias, tía Gloria por hacerme ver que seguir en la lucha era indispensable, a cada uno de mis amigos tan queridos que de una u otra manera me apoyaron con su amor incondicional, por las vivencias compartidas y porque sé perfectamente que con ellos puedo contar.

Josselyn

Dedico este trabajo a Dios por darme la vida, salud y ser mi fortaleza durante este largo proceso, a mi Auxiliadora por guiarme por el camino correcto en todo momento. A mis padres Elssy y Francisco, quienes han sido el pilar más importante de mi vida, por enseñarme que con dedicación puedo alcanzar todos mis sueños, por su sacrificio, apoyo, confianza y por inculcar en mí los valores por los que hoy he llegado hasta aquí, gracias por brindarme su amor, paciencia y palabras de aliento que me ha ayudado a creer en mí misma, por estar siempre a mi lado dándome la mano en cada momento, para ustedes mi amor, dedicación y esfuerzo, todos mis logros son por y para ustedes. A mi abuelita que ha sido mi segunda madre y me ha apoyado siempre, por con sus oraciones y consejos, gracias por estar en cada logro cumplido. A mis primos que siempre han tenido las palabras correctas para inspirarme y han sido un ejemplo de superación, a la distancia este trabajo también es para ustedes; a mis tíos, especialmente a Amparito, por cuidarme, aconsejarme y darme una mano siempre que los necesito. A mi familia por acompañarme en cada logro de mi vida. A mis amigos por su apoyo incondicional durante todo este proceso por sus palabras de aliento, por ayudarme en momentos difíciles y por estar para mí siempre.

Ana

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, queremos expresar nuestra gratitud a Dios, por regalarnos la vida y porque es quien con su bendición ha llenado nuestra vida, gracias a cada uno de los miembros de nuestras familias por apoyarnos y estar siempre presentes en cada momento de nuestra vida.

Nuestro profundo agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, especialmente a la Escuela de Bioquímica y Farmacia por brindarnos tantas oportunidades y enriquecernos con los conocimientos necesarios para formarnos como buenas personas y excelentes profesionales.

A nuestro director de tesis BQF. John Quispillo por su apoyo durante esta investigación y ser nuestra guía en el proceso.

Al BQF. Diego Vinueza por el apoyo, la ayuda y por brindarnos su conocimiento, de igual manera al BQF. Benjamín Román por motivarnos y en este proceso y siempre darnos una mano. Y, por último, pero no menos importante, a todos y cada uno de nuestros profesores que han inculcado en nosotros valores y responsabilidades, además por guiarnos durante la vida estudiantil.

Josselyn & Ana

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--------------------------|-----|
| ÍNDICE DE TABLAS | ix |
| ÍNDICE DE FIGURAS | x |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS | xi |
| ÍNDICE DE ANEXOS | xii |
| RESUMEN | xiv |
| ABSTRACT | xv |
| INTRODUCCIÓN | 1 |

CAPÍTULO I

| | |
|---|-----------|
| 1. MARCO TEÓRICO | 4 |
| 1.1. Suspensión | 4 |
| 1.2. Formulaciones magistrales | 4 |
| 1.3. Composición de fórmulas magistrales | 4 |
| 1.4. Vehículos utilizados en las formulaciones magistrales | 5 |
| 1.4.1. Agua purificada | 5 |
| 1.4.2. Agua conservans | 5 |
| 1.4.3. Ora Sweet | 6 |
| 1.4.4. Ora Plus | 6 |
| 1.5. Estabilidad | 6 |
| 1.5.1. Estabilidad de las formulaciones magistrales orales | 7 |
| 1.5.2. Factores que afectan la estabilidad | 8 |
| 1.5.2.1. Inestabilidad física | 8 |
| 1.5.2.2. Inestabilidad química | 9 |
| 1.5.2.3. Inestabilidad microbiológica | 9 |
| 1.6. Reflujo Gastroesofágico | 9 |
| 1.6.1. Esofagitis | 10 |
| 1.7. Principio activo: Omeprazol | 11 |
| 1.7.1. Nomenclatura | 11 |
| 1.7.2. Características fisicoquímicas | 11 |
| 1.7.3. Efecto farmacológico | 12 |
| 1.7.4. Contraindicaciones | 12 |
| 1.7.5. Precauciones | 12 |
| 1.7.6. Efectos adversos | 12 |

| | | |
|--------|---|----|
| 1.7.7. | <i>Mecanismo de acción</i> | 12 |
| 1.7.8. | <i>Aspectos farmacocinéticos</i> | 13 |
| 1.7.9. | <i>Interacciones farmacológicas</i> | 14 |
| 1.8. | Excipientes | 15 |
| 1.8.1. | <i>Bicarbonato de sodio</i> | 15 |
| 1.8.2. | <i>Sacarina sódica</i> | 15 |
| 1.8.3. | <i>Goma xantan</i> | 15 |
| 1.9. | Envases | 15 |
| 1.9.1. | <i>Envases primarios</i> | 16 |
| 1.9.2. | <i>Envase secundario</i> | 16 |
| 1.10. | Espectrofotometría | 16 |

CAPÍTULO II

| | | |
|-----------|--|----|
| 2. | METODOLOGÍA | 17 |
| 2.1. | Tipo y diseño de investigación | 17 |
| 2.2. | Diseño experimental | 17 |
| 2.3. | Población de estudio, tamaño de muestra y método de muestreo de muestra ... | 18 |
| 2.3.1. | <i>Criterios de inclusión:</i> | 18 |
| 2.3.2. | <i>Criterios de exclusión:</i> | 18 |
| 2.4. | Unidad de análisis | 18 |
| 2.5. | Materiales y equipos de laboratorio | 21 |
| 2.6. | Elaboración del Procedimiento operativo estandarizado | 23 |
| 2.7. | Medicamento utilizado en la preparación de Fórmulas Magistrales | 23 |
| 2.8. | Preparación de formulaciones magistrales para análisis de estabilidad | 24 |
| 2.8.1. | <i>Consideraciones Generales</i> | 24 |
| 2.9. | Elaboración de las fórmulas magistrales | 25 |
| 2.10. | Análisis de las formulaciones magistrales de omeprazol | 25 |
| 2.11. | Estudio de la estabilidad de las fórmulas magistrales | 26 |
| 2.11.1. | <i>Evaluación de la estabilidad física</i> | 26 |
| 2.11.1.1. | <i>Características organolépticas</i> | 26 |
| 2.11.1.2. | <i>Presencia de partículas extrañas</i> | 26 |
| 2.11.1.3. | <i>pH</i> | 26 |
| 2.11.2. | <i>Determinación de la estabilidad química por el método de espectrofotometría</i> | 26 |
| 2.11.2.1. | <i>Contenido del principio activo</i> | 26 |
| 2.11.2.2. | <i>Metodología</i> | 27 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 2.11.2.3. | <i>Construcción y preparación de la curva de calibración para determinar la concentración de omeprazol por método de espectrofotometría</i> | 27 |
| 2.11.3. | <i>Determinación de la estabilidad microbiológica</i> | 28 |
| 2.11.3.1. | <i>Recuento de microorganismos aerobios:</i> | 28 |
| 2.11.3.2. | <i>Recuento de hongos filamentosos y levaduras:</i> | 29 |
| 2.11.3.3. | <i>Ausencia de Escherichia coli:</i> | 29 |

CAPÍTULO III

| | | |
|----------|---|----|
| 3. | RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 31 |
| 3.1. | Resultados POE | 31 |
| 3.2. | Resultados de las formulaciones obtenidas | 31 |
| 3.3. | Resultados de la evaluación de la estabilidad física | 31 |
| 3.3.1. | <i>Características Organolépticas</i> | 31 |
| 3.3.1.1. | <i>Color</i> | 31 |
| 3.3.1.2. | <i>Olor</i> | 35 |
| 3.3.1.3. | <i>pH</i> | 37 |
| 3.3.1.4. | <i>Partículas extrañas</i> | 39 |
| 3.4. | Resultados de la evaluación de la estabilidad química | 39 |
| 3.5. | Resultados de la evaluación de la estabilidad microbiológica | 41 |
| | CONCLUSIONES | 42 |
| | RECOMENDACIONES | 43 |
| | GLOSARIO | |
| | BIBLIOGRAFÍA | |
| | ANEXOS | |

ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|--------------------|---|----|
| Tabla 1-2: | Designación y composición de los vehículos orales utilizados en las suspensiones..... | 19 |
| Tabla 2-2: | Composición de las fórmulas magistrales por lote de 600 mL de suspensión. | 20 |
| Tabla 3-2: | Recolección de datos para el análisis de estabilidad de las formulaciones magistrales..... | 21 |
| Tabla 4-2: | Información general de las cápsulas de liberación retardada de omeprazol. | 23 |
| Tabla 5-2: | Lotes utilizados en la preparación de las formulaciones magistrales. | 24 |
| Tabla 6-2: | Concentraciones en partes por millón de omeprazol. | 28 |
| Tabla 1-3: | Colores reportados de las formulaciones de omeprazol. | 32 |
| Tabla 2-3: | Porcentaje y frecuencia de los colores reportados de las formulaciones magistrales de omeprazol. | 32 |
| Tabla 3-3: | Análisis de varianzas de los colores reportados de las cuatro formulaciones elaboradas con diferentes vehículos. | 33 |
| Tabla 4-3: | Media de los colores reportados de las cuatro formulaciones magistrales de omeprazol, utilizando el método LSD de Fisher..... | 34 |
| Tabla 5-3: | Análisis de varianzas de los colores reportados de las cuatro formulaciones almacenadas a temperatura de ambiente. | 34 |
| Tabla 6-3: | Análisis de la varianza de los colores reportados de las cuatro formulaciones almacenadas a temperatura de refrigeración. | 35 |
| Tabla 7-3: | Análisis de la frecuencia y porcentaje de los olores reportados en las formulaciones magistrales de omeprazol. | 36 |
| Tabla 8-3: | Análisis de varianza de olores reportados de las cuatro formulaciones elaboradas con diferentes vehículos. | 36 |
| Tabla 9-3: | Análisis de varianza de olores reportados de las cuatro formulaciones magistrales, sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento. | 37 |
| Tabla 10-3: | Análisis de varianza del pH reportado de las cuatro formulaciones de omeprazol, sometida a temperatura ambiente. | 38 |
| Tabla 11-3: | Análisis de varianza del pH reportado de las cuatro formulaciones de omeprazol, sometida a temperatura de refrigeración. | 38 |
| Tabla 12-3: | Contenido en mg de omeprazol en las cuatro formulaciones magistrales, a diferentes temperaturas..... | 39 |
| Tabla 13-3: | Porcentaje de concentración del principio activo Omeprazol en las formulaciones magistrales de omeprazol. | 40 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1-1. Estructura química del omeprazol | 11 |
|---|----|

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfica 1-2: Metodología, condiciones de elaboración y almacenamiento de las fórmulas magistrales de omeprazol | 25 |
| Gráfica 2-2: Esquema de preparación de la curva de calibración de estándar de omeprazol.... | 28 |
| Gráfica 1-3: Espectrofotometría de las formulaciones magistrales de Omeprazol | 41 |

ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO A:** PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES.
- ANEXO B:** ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DE OMEPRAZOL.
- ANEXO C:** ANÁLISIS FÍSICO DE LAS SUSPENSIONES. DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.
- ANEXO D:** DATOS DE LA ESTABILIDAD FÍSICA PARA LAS FORMULACIONES MAGISTRALES DE OMEPRAZOL.
- ANEXO E:** ANÁLISIS QUÍMICO DE CUATRO FORMULACIONES MAGISTRALES DE OMEPRAZOL CON DIFERENTES VEHÍCULOS ORALES
- ANEXO F:** ANÁLISIS DE LA CONCENTRACIÓN DE OMEPRAZOL ESTÁNDAR POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE.
- ANEXO G:** ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LAS FORMULACIONES MAGISTRALES DE OMEPRAZOL CON DIFERENTES VEHÍCULOS ORALES.
- ANEXO H:** RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS DE LOS 15 Y 30 DÍAS.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|----------------------|--|
| ERGE | Enfermedad de reflujo gastroesofágico |
| IBP | Inhibidores de la bomba de protones |
| MINSA/DIGEMID | Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| RGE | Reflujo gastroesofágico |
| USP | Farmacopea de Estados Unidos |

RESUMEN

La investigación tuvo como objetivo analizar la estabilidad de cuatro formulaciones magistrales de omeprazol en suspensiones orales pediátricas, elaboradas con diferentes vehículos. El estudio es experimental explicativo, de secuencia longitudinal, con datos cualitativos y cuantitativos, es decir, de carácter mixto. Con los datos que se obtuvieron se realizaron test ANOVA de un factor para identificar diferencias significativas, rechazando o aceptando hipótesis. Se estableció un Procedimiento Operativo Estandarizado (POE) para las muestras. En la preparación de las suspensiones de omeprazol se utilizaron cápsulas de 20 mg, donde se empleó agua purificada (Formulación 1), agua conservans (Formulación 2), Ora Plus (Formulación 3) y Ora Sweet (Formulación 4), como vehículos; se utilizó bicarbonato sódico, goma xantán y sacarina sódica como excipientes. Se analizaron los parámetros físicos: color, olor, sabor, presencia de partículas extrañas y pH; en químicos el contenido de principio activo y pruebas microbiológicas el recuento de microorganismos aerobios, hongos filamentosos y levaduras, además la ausencia de *Escherichia coli*, todos estos parámetros fueron evaluados en 96 muestras envasadas en frascos de vidrio ámbar de 60 mL y almacenadas a temperatura de 2-8 grados Celsius y menor a 30 grados Celsius, desde el día 0 hasta el 30. Los resultados obtenidos demostraron cambios en las características físicas de las preparaciones magistrales, de acuerdo con las condiciones de almacenamiento a las que fueron expuestas; en el análisis químico y microbiológico todas las muestras se encontraron dentro de los rangos establecidos. Se concluye que la estabilidad de estas depende de las condiciones de almacenamiento, vehículo empleado y del principio activo utilizado, siendo que la F3 elaborada con Ora plus, cumple con límites establecidos por la USP 38. Se recomienda evaluar la aceptabilidad que ofrece las formulaciones magistrales analizando la vía de administración y aspectos relacionados a la seguridad.

Palabras clave: <SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA>, <VEHÍCULO ORAL>, <OMEPRAZOL>, <REFLUJO GASTROESOFÁGICO>, <ESOFAGITIS>, <FORMULACIONES MAGISTRALES>.

LEONARDO
FABIO
MEDINA
NUSTE

Firmado digitalmente por LEONARDO
FABIO MEDINA NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN):
c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL
ECUADOR, ou=ENTIDAD DE
CERTIFICACION DE INFORMACION-
ESIBCE, l=QUITO,
serialNumber=000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2022.04.20 11:03:08 -05'00'



0732-DBRA-UTP-2022

ABSTRACT

The aim of this research was to analyze the stability of four magistral formulations of omeprazole in pediatric oral suspensions made with different vehicles. The study is explanatory, experimental, longitudinal, with qualitative and quantitative data, it means, a mixed methods research. With the data obtained, a one-factor ANOVA test was performed to identify significant differences, rejecting or accepting hypotheses. A Standard Operating Procedure (SOP) was established for the samples. In the preparation of the omeprazole suspensions 20 mg capsules were used, where purified water (Formulation 1), aqua conservans (Formulation 2), Ora Plus (Formulation 3) and Ora Sweet (Formulation 4) were used as vehicles; Sodium bicarbonate, xanthan gum and sodium saccharin were used as excipients. The physical parameters were analyzed: color, smell, taste, presence of foreign particles and pH; in chemicals, the content of active ingredient and microbiological tests, the count of aerobic microorganisms, filamentous fungi and yeasts, additionally, the absence of Escherichia coli, all these parameters were evaluated in 96 samples packaged in 60 mL amber glass bottles and stored at 2-8 degrees Celsius and less than 30 degrees Celsius, from day 0 to 30. The results obtained showed changes in the physical characteristics of the magistral preparations, in accordance with the storage conditions to which they were exposed; In the chemical and microbiological analysis, all the samples were found within the established ranges. It was concluded that the stability of these depends on the storage conditions, vehicle and active principle used, in this sense the F3 elaborated with Ora plus, complies with the limits established by USP 38. It is recommended to evaluate the acceptability offered by the magistral formulations, analyzing the route of administration and aspects related to safety.

Keywords: <PEDIATRIC ORAL SUSPENSION>, <ORAL VEHICLE>, <OMEPRAZOL>, <GASTROESOPHAGEAL REFLUX>, <ESOPHAGITIS>, <MAGISTRAL FORMULATIONS>.

EDISON
HERNAN
SALAZAR
CALDERON
ON

Firmado digitalmente por EDISON HERNAN SALAZAR CALDERON
Fecha: 2022.05.09 10:14:03 -05'00'

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la industria farmacéutica ha ido evolucionando con el paso del tiempo, con la intención de mejorar y reducir efectos adversos que se producen en la población al no contar con las formulaciones y concentraciones adecuadas para cada tipo de paciente. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de la mitad de los niños que habitan países desarrollados aceptan medicamentos dirigidos únicamente para adultos (Escribano, 2016a, p. 25).

Estos deben adaptarse a las condiciones fisiológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas de los niños y neonatos, por ello las formulaciones magistrales son la única opción de seguridad para administrar medicamentos con las características adecuadas para este sector de la población, contribuyendo con un recurso muy valioso en los problemas de salud que por derecho le concierne a la población (Escribano, 2016b, p. 25).

Según Nieto (2014, pp. 18-19) las fórmulas magistrales ayudan a recuperar medicamentos que se ha dejado de preparar, asociar y por ende dosificar como son los productos dirigidos a pacientes pediátricos y neonatos. Las formulaciones orales líquidas corresponden a la manifestación más adecuada para pacientes pediátricos, ya que pueden proporcionar dosis suficientes de forma fácil y segura (Cañete C., García M., García, B. y Cabañas, M. 2018; pp.13-15).

Estas corresponden a una de las actividades más desarrolladas en los servicios hospitalarios, para cubrir necesidades terapéuticas del paciente mediante formulaciones personalizadas para nutrición enteral y parenteral, mezclas endovenosas, combinaciones para cuidados paliativos, citostáticos, etc.; es una de las actividades más escalables. Por tanto, es de gran importancia que se asegure la estabilidad durante la vida útil de estos preparados, debido a que son productos extemporáneos (Juárez, 2017, pp. 175-176).

De acuerdo con la “Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria” (2014), en los capítulos 795 y 797 de la USP, para dar una fecha de validez de una forma farmacéutica no estéril se debe realizar estudios de estabilidad correspondientes, ya que no existen datos publicados, los mismos se van a generar luego de establecer las pruebas respectivas en el ámbito hospitalario y en las oficinas de farmacia (Díaz, 2016a, pp. 14-16).

El vacío terapéutico existente con los fármacos destinados a la población pediátrica origina una demanda creciente en este grupo de pacientes, estos análisis permiten pronosticar o establecer la vida útil de los medicamentos en su envase original y en condiciones de almacenamiento adecuadas. De tal manera que estos estudios son necesarios para asegurar que una formulación mantenga su integridad, identidad, potencia, calidad y pureza, frente a dichos factores, durante el período de vida útil asignado (Díaz, 2016b, pp. 14-16).

El reflujo gastroesofágico (RGE) constituye una enfermedad con un elevado índice de mortalidad en infantes menores a seis meses de edad, en Ecuador, los niños presentan

regurgitaciones entre los cuatro y los seis meses de edad, el 67% de una a tres regurgitaciones/día y el 25% cuatro o más, sin constituir patología; el 50% de los recién nacidos tratados en la UCI desarrollan RGE (Savarino, 2017, p.172).

El RGE se da especialmente en recién nacidos normales, un neonato o niño puede presentar vómito, irritabilidad, expectoración y molestia al alimentarse, esto ocurre cuando el contenido del estómago se refluye o va dentro del esófago durante o después de la ingesta de comida. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) afecta el crecimiento, desarrollo y por ende la calidad de vida de esta población, produciendo patologías como neumonía, irritación, inflamación y estrechamiento del esófago (Savarino, 2017, p.172).

El uso de inhibidores de la bomba de protones ha aumentado en los lactantes debido a la patología antes mencionada y a la mala alimentación, lo que ha dado paso al empleo de formulaciones magistrales pediátricas de omeprazol, siendo el medicamento empleado en neonatos y población pediátrica según referencias bibliográficas de otros países (Ciciora, 2018, p. 523).

En el mercado ecuatoriano no se comercializan formulaciones orales líquidas de omeprazol, debido a su limitada estabilidad, por ello es necesario preparar formulaciones magistrales con omeprazol en suspensión oral para el área pediátrica elaborada con diferentes vehículos, para contribuir en los estudios de estabilidad fisicoquímica y microbiológica, de forma que en el área de salud, médicos y farmacéuticos puedan contar con esta investigación debido a la escasez de información de este medicamento (Juárez, 2017, pp. 175-176).

Por lo tanto, se evidencia la necesidad de preparación de formulaciones magistrales líquidas de Omeprazol para uso oral, planteando este estudio y así establecer la calidad de estas en los Laboratorios de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, cuyos resultados quedarán plasmados en esta investigación.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

Analizar la estabilidad de cuatro formulaciones magistrales de omeprazol en suspensiones orales pediátricas, elaboradas con diferentes vehículos.

Objetivos Específicos

- Establecer un procedimiento operativo estandarizado para la elaboración de las suspensiones orales pediátricas de omeprazol.
- Evaluar los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos de las fórmulas magistrales de omeprazol en suspensiones orales pediátricas, elaboradas con diferentes vehículos.
- Determinar los parámetros que afectan la estabilidad de las cuatro formulaciones magistrales de omeprazol en suspensiones orales pediátricas, elaboradas con diferentes vehículos.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Suspensión

Sistema heterogéneo, inestable termodinámicamente hablando, el cual está conformado por partículas suspendidas propensas a sedimentar, lo que da lugar a una desigualdad de dosis. Existen parámetros como el tamaño de la partícula en la fase dispersa o discontinua, que influyen directamente en la viscosidad, velocidad para sedimentar, y en la capacidad de floculación de dicho sistema, además están relacionadas con la sedimentación, redispersabilidad y flujo (Fernández et al., 2016, p. 35).

1.2. Formulaciones magistrales

Medicamento preparado por un farmacéutico o bajo la guía de este, destinado a pacientes de manera individualizada, bajo la prescripción médica de los principios activos que comprende, según las reglas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, son dispensadas en servicio farmacéutico u oficina de farmacia (García et al., 2016, pp. 1-14).

Los pacientes pediátricos no poseen capacidad de deglución y necesitan dosificaciones dependiendo del peso corporal que posean. No obstante, no siempre se encuentran disponibles en la industria las formas farmacéuticas adecuadas para este tipo de pacientes, por lo que se requieren formas de administración oral factibles como líquidos farmacéuticos, con dosis ajustadas a cada tipo de situación (Rashed et al, 2014, p. 306).

Con el transcurso del tiempo, el servicio de formulaciones magistrales es más reconocido, en los últimos años en Ecuador ha incrementado, por la necesidad de ofrecer tratamientos individualizados. Algunos pacientes necesitan dosis inexistentes en el mercado, los síntomas del tracto digestivo tienen una prevalencia entre 10 y 48% para la pirosis, de 9 a 45% para la regurgitación ácida y 21-59% para ambos (Naranjo A, 2016, pp. 1-2).

1.3. Composición de fórmulas magistrales

Los preparados magistrales dirigidos a pacientes pediátricos dependen en gran medida de la edad y peso del niño, ya que las concentraciones de uno con otro cambian, para poder realizar los mismos se debe tomar en cuenta la elección de principios activos, ya que, deben tener

congruencia junto a los excipientes, debido a que si no se unen adecuadamente los mismos no se obtendrá el producto requerido (Blázquez et al. 2014, p. 6).

En la actualidad las formulaciones magistrales líquidas tienen mayor demanda en los centros hospitalarios por sus innumerables ventajas en lo que refiere a pacientes pediátricos, ya que los mismos tienen poca capacidad para deglutir, adicional a esto son manejables en el ajuste de dosis requeridas por los profesionales de salud y paciente (Juárez H, 2015, pp. 175-176).

En su composición se encuentra el principio activo en este caso omeprazol, vehículo, conservantes, edulcorantes y excipientes, cabe recalcar que entre menos excipientes tenga la preparación brinda mayor efectividad y seguridad al paciente (Tarno, 2015, pp. 5-6).

1.4. Vehículos utilizados en las formulaciones magistrales

En la preparación de fórmulas magistrales, es importante tener en cuenta que sean compatibles los vehículos, excipientes y el principio activo, a fin de evitar incompatibilidades entre los mismos, que puedan afectar la estabilidad del producto (Punin et al. 2020a, pp. 30-32).

Para la administración de principios activos es necesaria la ayuda de un vehículo oral adecuado que hace posible la adaptación posológica de los medicamentos a los pacientes con problemas de deglución o a su vez a poblaciones pediátricas, estas constituyen las suspensiones, soluciones o emulsiones (Punin et al. 2020b, p. 33).

1.4.1. Agua purificada

Es un líquido que no posee color, olor o sabor, empleada para la elaboración de medicamentos que no precisa usar líquido para inyectables, es obtenida a partir del agua potable mediante destilación, ósmosis inversa, intercambio iónico, o algún proceso que elimina sus sales minerales o sustancias volátiles (USP 35, 2016, p. 300).

1.4.2. Agua conservans

Vehículo utilizado en la preparación de fórmulas magistrales sobre todo en formas líquidas como jarabes compuesta por una mezcla de conservantes hidroxibenzoatos como son el parahidroxibenzoato de metilo a 0,25g, parahidroxibenzoato de propilo a 0,11 g y agua purificada c.s.p 500 mL (Atienza, 2015, p.1).

Dicho vehículo ayuda en la conservación de la fórmula magistral en la que se haya utilizado. Este se debe conservar correctamente cerrado y para lograr una estabilidad de al menos 90 días, es recomendable mantener en refrigeración a una temperatura de entre 2 y 8°C (Atienza, 2015, pp.1).

1.4.3. Ora Sweet

Vehículo utilizado en suspensiones orales, propicio para formulaciones pediátricas, geriátricas u oncológicas por su dosificación y forma de administración en los pacientes que presentan dificultades para la deglución de comprimidos o cápsulas (Ora, 2016, p. 1).

Permite incorporar principios activos en polvo ya sean hidrosolubles o no, en una suspensión líquida estable aromatizada, para la aceptación del medicamento por el paciente. Compuesto por agua purificada, sacarosa, glicerol, sorbitol (5%), aromatizantes, fosfato sódico, ácido cítrico, sorbato potásico, metilparabeno (Palomo, 2016, pp. 2-3).

Contiene sacarosa por lo que actúa como un agente edulcorante, la mayoría de los jarabes utilizados en la preparación magistral se cristalizan lo que provoca el bloqueo del tapón del envase, para evitar este problema se añade una pequeña cantidad de glicerol y sorbitol. Además, estos agentes también intensifican el poder edulcorante de Ora-Sweet (Palomo, 2016, p. 3).

1.4.4. Ora Plus

Vehículo oral que carece de sabor, utilizado para suspensiones; por la composición que presenta es ideal para activos con poca solubilidad; de pH ácido que ayuda a aumentar la estabilidad de los activos, reduciendo en gran medida su actividad microbiana, además posee antiespumantes que permite su agitación con reducida formación de espuma (Guinama, 2020, p. 1).

1.5. Estabilidad

Es la capacidad que tienen los productos farmacéuticos para mantener sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de los límites especificados (Ministerio de Salud, 2015, p. 33).

La estabilidad de un medicamento es el tiempo en que su contenido se reduce en un 10%, este porcentaje se basa en la inestabilidad o sensibilidad del principio activo a la degradación. La fecha de caducidad es el tiempo en el que el producto farmacéutico conserva el 90% de su principio activo sin algún tipo de alteración (Remington, 2003, pp. 3-4).

No se debe deducir la estabilidad de una formulación magistral a partir de un estudio de otro producto farmacéutico, ya que varían de un producto a otro, dependiendo de la forma farmacéutica que presenten, almacenamiento, material del envase que los contenga, manipulación, condiciones ambientales (Ministerio de Salud, 2015, pp. 34-35).

En el caso de fórmulas líquidas, se toma en cuenta otros elementos como los vehículos de su formulación, agente tampón, conservantes, agentes de suspensión, entre otros factores que

suponen un reto cuando se trata de la determinación de la estabilidad de dichos productos (Ministerio de Salud, 2015, p. 35).

Una solución que se considera estable mantiene sus propiedades organolépticas como color, olor y claridad durante su vida útil. Este tipo de forma farmacéutica debe mantener su claridad en un intervalo de temperatura que varía entre los 4°C y 47°C, fuera de ese rango alguno de sus componentes puede precipitar (Remington, 2003, pp. 15-16).

La estabilidad de un producto farmacéutico está determinada en gran medida por diversos factores ambientales (luz, humedad y temperatura); otros que se relacionan directamente con el producto incluyendo propiedades físicas y químicas tanto del excipiente como del principio activo, forma farmacéutica, sistema de cierre, proceso de elaboración del producto y material del envase o empaque, por ello es importante elegir adecuadamente el mismo (Espinoza, 2015, pp. 2-3).

Se conoce la existencia de un sinnúmero de factores que pueden afectar la estabilidad de un medicamento o producto farmacéutico, entre los más frecuentes se encuentra:

- Alteración de las propiedades físicas como: olor, color, sabor y pH.
- En las propiedades químicas se ve afectado el principio activo o la pureza del producto.
- La toxicidad ya sea local o en algunos casos toxicidad sistémica.
- Y en las propiedades microbiológicas se ve alterada la esterilidad de los preparados farmacéuticos (Farmacéuticos, 2017, pp. 6-7).

1.5.1. Estabilidad de las formulaciones magistrales orales

Las fórmulas magistrales líquidas de administración oral en comparación con las demás formas farmacéuticas presentan menor estabilidad por ende menor tiempo de vida útil, debido a que en su formulación están presentes componentes como el agua o dextrosa que favorecen al desarrollo microbiano (García et al., 2016, pp. 1-2).

Para una formulación adecuada se debe tener en cuenta las medidas correctas a fin de evitar la contaminación microbiana, además es importante conocer la estabilidad de los componentes del producto, es decir, su principio activo y excipientes (Remington, 2003a, pp. 33-35).

Es importante que el formulador comprenda la estabilidad del ingrediente activo de la formulación final; la estabilidad de los fármacos en medios acuosos es menor que en medios sólidos, por ello es relevante estabilizar las soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen agua en su formulación debido a que en el producto pueden manifestarse reacciones químicas como la interacción del material del envase con el preparado o entre los ingredientes (Remington, 2003b, p. 35).

Esto puede afectar el pH de la formulación, formar precipitados u observarse reacciones con agua. Es de gran importancia controlar los indicadores de contaminación bacteriana específicos

como la carencia de *E. coli*, para formulaciones líquidas como soluciones o suspensiones orales (Remington, 2003c, pp. 37-38).

Para los estudios de estabilidad de suspensiones orales se establecen diversos ensayos o análisis, de acuerdo con la D.S. N° 031. MINSA/DIGEMID. V-01. (Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos), mismas que se mencionan a continuación:

- Aspecto: según Botella et al. (2016, p. 4), se debe analizar la ausencia de partículas extrañas, además de las propiedades físicas como el olor, sabor y color (Collado et al, 2015, pp. 3-4).
- pH: Valor proporcionado por un potenciométrico apropiado (USP 38, 2015, p. 250).
- Valoración: análisis cuantitativos del principio activo sobre todo los de estrecho margen terapéutico, para ello se usan técnicas como IR, HPLC, GC, entre otros, los cuales se encuentran en farmacopeas (Volonté y Quiroga 2013, pp. 15-16).
- Límite microbiano: es de suma importancia determinar la biocarga de productos farmacéuticos no estériles, debido a que esta carga microbiana puede ser fuente de enfermedades o infecciones agregadas (Luna et al. 2016, pp. 85-87).

Se ha comprobado que la gran cantidad de microorganismos presentes en productos pueden reducir su calidad, es decir, alteran sus propiedades físicas como el olor, color, sabor, además se produce toxinas, esto sucede cuando el contenido microbiano no se controla, por ello es necesario mantener los productos farmacéuticos dentro de los rangos aceptables (Connors, 1986, pp.11-12).

1.5.2. Factores que afectan la estabilidad

La estabilidad depende de varios factores relacionados con el producto como las propiedades físicas y químicas del principio activo o los excipientes contenidos en el preparado, el proceso de fabricación, y otras variantes relacionadas al ambiente, entre ellos temperatura, luz y humedad (Aguilar, 2016, p. 25).

1.5.2.1. Inestabilidad física

La inestabilidad física de algunos excipientes o principios activos pueden verse alteradas de diversas maneras, debido a que se pueden afectar algunas propiedades físicas originales como la apariencia, uniformidad, disolución y color. En general, la alteración de los caracteres organolépticos de un preparado se debe a incompatibilidades físicas (Punin et al. 2016, pp. 18-20).

1.5.2.2. Inestabilidad química

Producida cuando se degradan los principios activos por una reacción química, causando una considerable disminución de la concentración por lo tanto menor eficacia terapéutica, provocando la presencia de productos de descomposición que podrían ser tóxicos (Anca, 2015a, pp. 13-14).

Entre las reacciones de este tipo de inestabilidad se encuentra la hidrólisis, fotólisis, oxidación e isomerización. Algunos factores que provocan las reacciones antes mencionadas son: microorganismos, luz, oxígeno, temperatura inadecuada y humedad (Anca, 2015b, p. 14).

1.5.2.3. Inestabilidad microbiológica

Afecta a la esterilidad del producto, debido a que en él se desarrollan microorganismos, los cuales pueden producir una potencial toxicidad, además de otras inestabilidades como la química y física (Volonté y Quiroga 2013, pp. 36-37).

Los productos que contienen agua en su formulación suponen un problema distinto a las formas farmacéuticas secas, ya que componen un medio que favorece el crecimiento de hongos y bacterias. Para los productos terminados el control microbiológico provee seguridad adicional a la calidad de este, además de proporcionar estabilidad, y para lograr esto los análisis se realizan únicamente a una muestra representativa de cada lote (Luna et al. 2016, pp. 88-89).

Basándose en las especificaciones que se exponen en la USP 38, con respecto a límites microbianos en formas farmacéuticas no estériles, sobre todo en suspensiones son:

- Recuento de microorganismos aerobios → < 100 UFC/mL
- Recuento de levaduras y hongos filamentosos → < 100 UFC/mL
- *Escherichia coli* → Ausente (Luna et al. 2016, pp. 89-90).

1.6. Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) comprende el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago y posteriormente a la boca, de forma esporádica. Este es un fenómeno natural que se observa en niños por su fisiología, se puede solucionar espontáneamente a los 12 o 18 meses de edad (Cochran, 2020, pp. 1-2).

En muchos casos se desarrolla de forma asintomática, presentándose varias ocasiones al día con una duración de 3 minutos o menos, y predomina en el periodo postprandial, es decir, el RGE fisiológico. En caso de que se observe algún tipo de complicación, se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). La prevalencia en niños oscila entre 1,8 y 8,2% (Moreno et al., 2016, p. 2).

Los niños con ERGE a quienes se les ha modificado la alimentación o mejorado la postura y no se ha visto mejoría en su condición deben recibir tratamiento farmacológico con medicamentos supresores de ácido como los inhibidores de la bomba de protones o los bloqueantes H₂, en caso de presentar más complicaciones se recurre a la cirugía antirreflujo (Cochran, 2020, pp. 2-3).

El reflujo gastroesofágico es causante de algunas complicaciones entre los más mencionados se encuentra la irritabilidad, problemas respiratorios, incluso deficiente crecimiento. Para diagnosticarla se debe realizar evaluaciones clínicas, medición del pH esofágico, endoscopias y seriada gastrointestinal (Cochran, 2020, p. 3).

El empuje del esfínter esofágico inferior sobrepasa la gradiente de presión evitando el reflujo, este puede mermar de manera automática siendo una de las causas más usuales de que se produzca RGE, otra de las causas es la exposición de humo de cigarrillo, cafeína, leche materna, entre otras (Huerta-Iga et al. 2016, p. 208).

El estómago usualmente se encuentra a una presión positiva mientras que la del esófago es negativa. Al aumentar o disminuir la tensión del esfínter esofágico con los diferentes factores ya antes mencionados se da el reflujo (Huerta-Iga et al. 2016a, pp. 208-209).

En lactantes se aumenta la gradiente por sobrealimentación y en el sector pediátrico por enfermedad pulmonar crónica o el estar en la posición de sentado siendo factores que incrementan la presión gástrica (Huerta-Iga et al. 2016a, p. 209).

1.6.1. Esofagitis

Procesos que causan inflamaciones en el esófago o su mucosa, por varias causas, las más conocidas se agrupan en:

- Químicas:
 - Reflujo de ácido, tripsina o bilis desde el estómago y duodeno.
 - Consumo de fármacos entre los más conocidos están los AINEs, tetraciclinas, entre otros.
- Inmunológicas: alergia a proteínas que se encuentran en la leche de vaca o proteínas alimentarias.
- Infecciosas: como citomegalovirus, virus herpes simplex, cándida.
- Traumáticas: sondas nasogástricas por tiempo prolongado.
- Enfermedades sistémicas: enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn).
- Otras: tabaquismo pasivo (Molero et al. 2015, pp. 243-245).

Los signos y síntomas se clasifican de acuerdo con la edad del individuo que la padece:

- En niños pequeños y lactantes:
 - Síntomas generales: Irritabilidad, dolor tipo cólico, regurgitaciones frecuentes, rechazo de alimentos y vómitos.

- Síntomas específicos de la condición: anemia, apnea, hematemesis, sibilancias o aspiraciones y en algunas ocasiones síndrome de muerte súbita.

- Niños mayores:

- Anemia, náuseas, vómito, rechazo a los alimentos, dolor torácico, saciedad precoz, melena. También existen síntomas que son considerados como alarmantes entre los que se conoce la fiebre, vómitos con bilis o con gran esfuerzo, en especial cuando empiezan después de los seis meses de edad, hemorragias digestivas, letargia, macro/microcefalia y convulsiones (Molero et al. 2015, pp. 243-244).

1.7. Principio activo: omeprazol

En Drugbank (2020, pp. 1) se menciona que el omeprazol es un fármaco derivado benzimidazólico sustituido, que posee alta potencia además de selectividad en su función de inhibir o disminuir la cantidad de ácido producido por el estómago. Es perteneciente al grupo de fármacos conocidos como Inhibidor de la bomba de protones (IBP) (Carranza Caricol, 2015, pp. 5-7).

1.7.1. Nomenclatura

Nombre IUPAC: (5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il) metil sulfinil] -3H-benzimidazol).

Nombre: Omeprazol, omezol, ulcozol, lomex.

Formula molecular: C₁₇ H₁₉ N₃ O₃ S (Drugbank, 2020, p. 1).

Estructura química

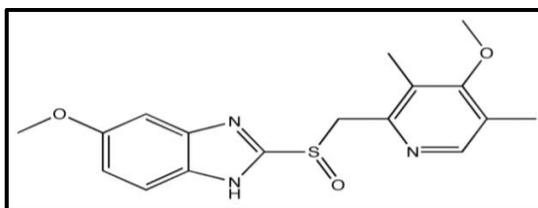


Figura 1-1. Estructura química del omeprazol

Fuente: Luna-Sánchez et al., 2013.

1.7.2. Características fisicoquímicas

Propiedades generales: Polvo fino cristalino y de color blanco, se funde a 155°C.

Solubilidad: soluble en etanol, metanol, cloruro de metileno, ligeramente soluble en agua.

Peso molecular: 345,42g.

Enlace a proteínas plasmáticas: 97% (Luna et al. 2016, pp. 85).

1.7.3. Efecto farmacológico

El omeprazol inhibe la secreción de ácido del estómago, uniéndose a la bomba de protones de las células parietales gástricas, impidiendo el transporte final de H⁺ al lumen gástrico (Asociación Española de Pediatría, 2016, pp. 2-3).

1.7.4. Contraindicaciones

Puede ser contraproducente para personas que presentan hipersensibilidad al omeprazol o algún otro principio activo que pertenezca al grupo de los inhibidores de la bomba de protones como lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, entre otros (García, J, 2017, pp. 502-503).

1.7.5. Precauciones

Se ha observado el crecimiento de células parietales, pólipos basales y células enterocromafín-like debido a la supresión de ácido y al aumento de ácido gástrico en la sangre. Ningún niño de 2 a 11 años desarrolló gastritis atrófica o tumores carcinoides durante el tratamiento a largo plazo (García, J, 2017a, pp. 503-504).

Hay riesgo de hipomagnesemia debido a la reducción de su absorción intestinal. Los niveles de magnesio sérico deben medirse regularmente antes del inicio del tratamiento y durante el mismo cuando la medicación es a largo plazo. En particular en pacientes que reciben otros medicamentos como digoxina y diuréticos (García, J, 2017b, pp. 503-504).

Una de las precauciones que se debe tomar en cuenta, es que se conocen casos de gastroenteritis o neumonías adquiridas como secuela de la hipoclorhidria, al tener el tratamiento con omeprazol su retirada debe ser de manera paulatinamente lenta para eludir el rebrote de ácido gástrico dando como lugar al regreso de los síntomas (García, J, 2017c, pp.503-504)

1.7.6. Efectos adversos

Generalmente los IBP son altamente tolerados, es decir que los efectos adversos son escasos, pueden aparecer hasta en un 14% de niños, entre los más conocidos se encuentra la diarrea o estreñimiento, náuseas y cefalea (Asociación Española de Pediatría, 2016, pp. 1-2).

1.7.7. Mecanismo de acción

El estómago produce ácido gástrico, mismo que es controlado por mediadores endógenos, los principales inhibidores de dicha secreción son la somatostatina y prostaglandinas, y entre los

estimuladores más relevantes se encuentran la acetilcolina, histamina y gastrina (Vademecum, 2016a, pp. 1-2).

Estas se unen a receptores específicos los cuales son mediados por la proteína G, en las células parietales específicamente en la membrana basolateral de ellas, produciendo así por diferentes vías, la conocida activación de la bomba de protones ATPasa dependiente, que se encarga de intercambiar hidrógeno por potasio (Vademecum, 2016b, pp. 1-2).

Los fármacos que se utilizan para incrementar el pH intragástrico, se los usa en base a la inhibición de la bomba de protones, la que se une en la célula parietal a diferentes receptores (Castro et al., 2016, pp. 147-148).

La principal característica del omeprazol y los demás IBP, es la capacidad que presentan para unirse de una forma directa e irreversible a dicha bomba, pese a ser irreversible la unión si se desea alcanzar el 100% de efectividad es necesario administrar dosis altas y en cortos intervalos de tiempo, por las características del fármaco, entre ellas la corta vida media plasmática, la continua síntesis de otras bombas de protones o que únicamente son bloqueadas las bombas activas expuestas a la luz del canalículo (Castro et al., 2016, pp. 148-149).

Mediante este mecanismo, el omeprazol logra inhibir la secreción ácida gástrica basal o la inducida por la ingesta, disminuyendo la actividad proteolítica de la pepsina. Los IBP como el omeprazol son metabolizados principalmente en el hígado, por acción del citocromo P450, específicamente por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 (Castro et al., 2016, pp. 149-150)

1.7.8. Aspectos farmacocinéticos

La absorción del omeprazol se da de manera rápida y su concentración plasmática máxima es alcanzada de una a dos horas después de administrar la dosis, esta se da en el intestino delgado completando aproximadamente de tres a seis horas. En la distribución, el volumen aparente es de 0,3 l/kg de peso corporal (Castro et al., 2016, p. 150).

El omeprazol es metabolizado por el citocromo P450, además depende mayoritariamente por CYP2C19 responsable de hidroxioimeprazol, mismo que es el principal metabolito en el plasma; y el resto depende de la isoforma CYP3A4, encargado de la formación de sulfona de omeprazol (Castro et al., 2016, pp. 150-151).

La eliminación del omeprazol del plasma se da entre dosis, aproximadamente el 80% de una de ellas se excreta como metabolito a través de la orina y el porcentaje restante se elimina en las heces (procedentes de la secreción biliar). Sin embargo, la eliminación se reduce en pacientes con disfunción hepática (Savira & Suharsono, 2016, pp. 1689-1690).

El omeprazol puede alterar el proceso ADME de un amplio grupo de fármacos entre ellos se encuentra la cafeína, bismuto, digoxina, diazepam, nifedipina, fenitoína y warfarina, entre otras (García, J, 2017, pp. 501-502).

1.7.9. Interacciones farmacológicas

Se conocen dos tipos de interacciones del omeprazol con otros medicamentos: la primera se deriva de la variación de la absorción gástrica, por el descenso de acidez y la segunda por la interacción con la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. (Asociación Española de Pediatría, 2016, p. 3).

Los cambios en la absorción gástrica afectan ácidos y bases débiles, en algunos casos esta se reduce como con el hierro, ketoconazol y vitamina B12, al contrario del nifedipino y digoxina que aumentan dicha absorción (Asociación Española de Pediatría, 2016, p. 3-4).

La administración conjunta con diferentes sustancias que se metabolizan vía citocromo P450 inhiben el complejo enzimático y aumentando los valores plasmáticos del medicamento, siendo los más relevantes la fenitoína, carbamazepina, warfarina y diazepam (Covarrubias y Varea, 2016, pp. 161-162).

No es recomendable la administración de omeprazol junto con clopidogrel, debido a que disminuye la transformación de este último en su metabolito activo, por lo que reduce su eficacia anticoagulante. Para pacientes que se encuentran en tratamiento con clopidogrel y requieren tratamientos antiulcerosos, es necesario reemplazar el omeprazol con otros fármacos como el pantoprazol o lansoprazol (Asociación Española de Pediatría, 2016, pp. 1-2).

Las interacciones que se conocen por incremento del pH gástrico que reduce la absorción de otros fármacos:

- Atazanavir: en caso de no poder evitar el tratamiento conjunto con omeprazol se debe administrar dicho medicamento dos horas antes del atazanavir (García-García 2017, pp. 503).
- Micofenolato de mofetilo: la concentración plasmática de este fármaco se reduce significativamente en tratamientos combinados con omeprazol, por la reducción en su absorción cuando aumenta el pH gástrico. En caso de ser necesarios ambos tratamientos, es probable que se requiera aumentar la dosis del micofenolato de mofetilo para conseguir su efecto adecuado (García-García 2017, p. 504).
- Rilpivirina: un fármaco antirretroviral. La disminución del pH mediada por IBPs reduce significativamente la absorción de este. Uso contraindicado con pantoprazol y omeprazol (García-García 2017, p. 504).

Otras interacciones:

- Metotrexato: al combinar con omeprazol la excreción de metotrexato y sus metabolitos puede provocar una toxicidad retardada. Para eludirla es recomendable interrumpir la farmacoterapia con los IBP durante la terapéutica con metotrexato para evitar una posible toxicidad. Si se necesitan ambos fármacos, se debe controlar paulatinamente los niveles de metotrexato y vigilar signos de toxicidad (Aguilar, 2016, pp. 67-68).

- Nelfinavir: en conjunto con el omeprazol puede aminorar las concentraciones plasmáticas, favoreciendo la pérdida de eficacia del fármaco y desarrollo de resistencia viral. El uso de estos dos medicamentos no es recomendable debido a que no se conoce el mecanismo de interacción de estos (Aguilar, 2016, p. 68).

1.8. Excipientes

1.8.1. Bicarbonato de sodio

Producto de uso farmacéutico y cosmético, con apariencia de polvo blanco cristalino, en aire seco es estable, sin embargo, en aire húmedo comienza su lenta descomposición (USP 38, 2015, p. 250).

Soluble en agua e insoluble en alcohol. Como desintegrante en tabletas la concentración usada es entre 5 y 15%, además tiene propiedades alcalinizantes (Alegoría y Amaya, 2017, pp. 40-41).

1.8.2. Sacarina sódica

Aditivo edulcorante que se presenta como polvo cristalino de color blanco o a su vez en forma de cristales del mismo color, no posee olor y su sabor es excesivamente dulce, incluso en soluciones diluidas su dulzor es 300 veces más que la sacarosa. Soluble en agua y medianamente soluble en alcohol (USP 38, 2015, p. 250).

Usado en cosmética, también en farmacia como un edulcorante a concentración 0,01% como sustituto de azúcar en formulaciones para diabéticos, para suspensiones se utiliza hasta 0,5% (Alegoría y Amaya, 2017, p. 43).

1.8.3. Goma xantan

Agente suspensor, con propiedades estabilizantes, su apariencia física es de polvo color crema (USP 38, 2015, p. 250).

Es un polímetro que se usa en el área cosmética y farmacéutica como espesante en concentraciones 0,2 - 1%, además es un emulsificante, agente suspensor y como estabilizador es usado en una concentración de 0,7 - 1,0% (Alegoría y Amaya, 2017, p. 43).

1.9. Envases

A los diferentes tipos envases usados en productos farmacéuticos se los ha clasificado en:

1.9.1. Envases primarios

Son aquellos que están en contacto directo con la formulación o el medicamento (Volonté y Quiroga 2013, p. 110).

Estos son diseñados en dependencia tanto de la forma farmacéutica como del volumen y la cantidad del producto que se va a envasar a fin de permitir una adecuada dosificación, además los envases deben obedecer algunas características, entre las más importantes se encuentra el no ceder a componentes que afecten la estabilidad, y no reaccionar con el producto elaborado.

Es relevante que contengan toda la información del producto, para poder identificar y facilitar su manipulación (Borja, 2016, pp. 115-116).

La función de estos además de contener el producto es proteger al medicamento de factores ambientales externos como la temperatura y luz. Existen diversos materiales de los que están compuestos los envases primarios, entre ellos el vidrio, metal y plástico (Borja, 2016, p. 116).

Actualmente existe una gran variedad de polímeros utilizados en la elaboración en productos comunes, sin embargo, para la industria farmacéutica los plásticos empleados en la elaboración de envases primarios deben ser especiales y es necesario que garanticen la calidad y estabilidad del producto que contienen, por lo que el PET es el material más usado para envases primarios (Borja, 2016, pp. 117).

1.9.2. Envase secundario

Según Volonté y Quiroga (2013, p. 215), estos envases son conocidos como embalaje o sobrecubierta y son aquellos en el que se ubica el envase primario. Su función es proteger al producto, además de informar las características de este (Borja, 2016, p. 120).

1.10. Espectrofotometría

Técnica analítica que determina la concentración de un compuesto en una solución. Se basa en el hecho de que las moléculas absorben radiación electromagnética y la cantidad de luz absorbida está linealmente relacionada con la concentración. Para realizar este tipo de medida se utiliza un espectrofotómetro, donde la longitud de onda pasa a través de una solución y mide la cantidad de luz absorbida por la solución misma (Volonté y Quiroga 2013, pp. 1-350).

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo y diseño de investigación

La investigación que se propuso es de tipo experimental explicativo, de secuencia longitudinal debido a que se recolectaron y analizaron datos, por lo que es de índole mixta, es decir cualitativa y cuantitativa.

Con los datos que se obtuvieron se realizaron test ANOVA de un factor para identificar diferencias significativas entre: formulación, lotes, condiciones de almacenamiento a las que fueron sometidas las muestras, los días en los que se realizaron los análisis; esto con el fin de evaluar la degradación de las fórmulas magistrales.

Se ejecutaron análisis parciales, tomando en cuenta los datos de técnicas usadas. Se plantearon hipótesis, que fueron puestas a prueba con el fin de rechazar o aceptar las mismas. Siguiendo en orden los pasos:

- Planteamiento de las hipótesis.
- Seleccionar el nivel de significancia.
- Criterio para rechazar o aceptar las hipótesis nulas en cada caso.
- Ejecución de la prueba para calcular los niveles de significancia.
- Comparar con los datos teóricos.

2.2. Diseño experimental

El estudio que se realizó fue pre-experimental con pre y post prueba y se plantearon las siguientes condiciones que se mencionan:

Diseño Factorial: A x B

Factor A: Temperatura/humedad relativa (T/%HR)

Niveles Factor A: Dos niveles (temperatura ambiente) y (2 - 8 °C)

Factor B: Variación de tiempo

Niveles Factor B: (15 y 30 días)

Variable dependiente: pH, contenido del principio activo.

Variable independiente: variación de tiempo / condición (T/%HR).

Tratamiento de resultados: Mediante ANOVA Factorial A x B se determinó la significancia de las diferencias entre tratamientos e interacciones entre factores.

2.3. Población de estudio, tamaño de muestra y método de muestreo

La población de estudio fueron las suspensiones orales pediátricas de omeprazol. El método de muestreo es probabilístico. Las formulaciones magistrales objeto de estudio, se formularon y realizaron en la provincia de Chimborazo, cantón Riobamba en los laboratorios de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Se tomaron 96 muestras de suspensiones pediátricas de omeprazol que corresponde a ocho lotes de formulación de suspensión oral pediátrica de omeprazol de 20 mg/5 mL, las cuales se almacenaron a diferentes condiciones de temperatura y con una frecuencia de muestreos de 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 y 30 días.

Se evaluó la estabilidad física a través de los parámetros pH, color, olor, sabor y ausencia de partículas extrañas, estabilidad química a través de la cuantificación por espectrofotometría y estabilidad microbiológica mediante las técnicas correspondientes.

2.3.1. Criterios de inclusión:

Las formulaciones magistrales de suspensión oral pediátricas de omeprazol presentaron valores de pH entre 7,5 y 8,5, debido a que la estabilidad se encuentra en función del mismo, también debe presentar una contaminación microbiana nula.

2.3.2. Criterios de exclusión:

Se excluyeron las formulaciones magistrales de suspensión oral pediátricas preparadas hace 30 días o más.

2.4. Unidad de análisis

Concierne a formulaciones magistrales de omeprazol de 20 mg/5 mL en suspensión oral pediátrica, codificadas de manera F1, F2, F3 y F4, de acuerdo con el vehículo oral empleado, planteada en la tabla 1-2.

Tabla 1-2: Designación y composición de los vehículos orales utilizados en las suspensiones

| Formulación | Vehículo oral | Composición |
|-------------|-----------------|---|
| F1 | Agua purificada | Libre de agentes microbianos, no contiene ninguna sustancia. |
| F2 | Agua conservans | <ul style="list-style-type: none"> ● 0,25 g de metilparabeno ● 0,11 g de propilparabeno ● Agua purificada c.s. |
| F3 | Ora Plus ® | <ul style="list-style-type: none"> ● Agua purificada ● Celulosa microcristalina, ● Carboximetilcelulosa sódica ● Goma xantana ● Carragenano ● Sulfato cálcico ● Fosfato trisódico ● Ácido cítrico ● Fosfato sódico como tampones ● Emulsión antiespumante de dimeticona. <p>Conservado con metilparabeno y sorbato de potasio. (Producto Comercial)</p> |
| F4 | Ora Sweet ® | <ul style="list-style-type: none"> ● Agua purificada ● Glicerol (6%) ● Sorbitol (5%) ● Sacarina sódica ● Goma xantan ● Citrato de sodio ● Aromatizantes (<1%) ● Ácido cítrico (<1%) ● Sorbato potásico (<1%) ● Metilparaben (<1%). ● Propilparaben (<1%). |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 2-2: Composición de las fórmulas magistrales por lote de 600 mL de suspensión

| Formulación | Composición por lote |
|--------------------|---|
| F1 | <ul style="list-style-type: none">● 120 cápsulas de omeprazol de 20 mg, equivalente a 2,4 g● 50,4 g de bicarbonato de sodio● 150 g de goma xantan en solución acuosa al 1%● 1,2 g de sacarina sódica● Agua purificada c.s.p 600 mL. |
| F2 | <ul style="list-style-type: none">● 120 cápsulas de omeprazol de 20 mg, equivalente a 2,4 g● 50,4 g de bicarbonato de sodio● 150 g de goma xantan en solución acuosa al 1%● 1,2 g de sacarina sódica● Agua conservans c.s.p 600 mL. |
| F3 | <ul style="list-style-type: none">● 120 cápsulas de omeprazol de 20 mg, equivalente a 2,4 g● 50,4 g de bicarbonato de sodio● 150 g de goma xantan en solución acuosa al 1%● 1,2 g de sacarina sódica● Ora Plus c.s.p 600 mL. |
| F4 | <ul style="list-style-type: none">● 120 cápsulas de omeprazol de 20 mg, equivalente a 2,4 g● 50,4 g de bicarbonato de sodio● 150 g de goma xantan en solución acuosa al 1%● 1,2 g de sacarina sódica● Ora Sweet c.s.p 600 mL. |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Muestra: Una vez elaboradas las F1, F2, F3 y F4, se tomaron 96 muestras que corresponden a dos lotes por cada formulación, mismas que se almacenaron en diferentes condiciones de temperatura, es decir, refrigeración (2 - 8°C) y temperatura ambiente.

Tabla 3-2: Recolección de datos para el análisis de estabilidad de las formulaciones magistrales

| Formulación magistral | Condiciones de almacenamiento | Muestreo | Ensayos para la estabilidad |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| F1 | Temperatura de refrigeración (2-8 °C) | Día 0 | <ul style="list-style-type: none"> ● Características organolépticas ● pH ● Concentración del principio activo (espectrofotometría) ● Ausencia de partículas extrañas ● Microbiológicas: Recuento total de microorganismos aerobios, recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras y ausencia de <i>Escherichia coli</i> |
| F2 | | Día 3 | |
| F3 | | Día 6 | |
| | | Día 9 | |
| F4 | | Temperatura ambiente menor a 30 °C | |
| | Día 15 | | |
| | Día 18 | | |
| | Día 21 | | |
| | Día 24 | | |
| | | Día 27 | |
| | | Día 30 | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

2.5. Materiales y equipos de laboratorio

- Mandil
- Guantes de nitrilo
- Mascarillas quirúrgicas
- Cofia
- Frascos de 60 mL de vidrio color ámbar, con tapa para envasado y almacenamiento.
- Vidrio reloj
- Probeta de 250 mL
- Probeta de 100 mL
- Probeta de 50 mL
- Probeta de 25 mL
- Espátula
- Mortero con pistilo
- Vasos de precipitación de 10mL
- Vasos de precipitación de 250mL
- Vasos de precipitación de 600mL
- Vasos de precipitación de 1000 mL
- Pipeta automática de 1000 uL

- Pipeta volumétrica de 5 mL
- Pipeta volumétrica de 10 mL
- Balón aforado de 250 mL
- Balones aforados de 25 mL
- Balones aforados de 10 mL
- Matraz
- Piseta
- Hisopos
- Tubos de ensayo
- Balanza Analítica HDM
- Agitador Mecánico Thermo SCIENTIFIC
- Espectrofotómetro UV Visible
- Potenciómetro
- Cámara de estabilidad MEMMERT
- Autoclave
- Estufa
- Cámara para esterilizar
- Baño Ultrasónico
- Etiqueta para identificación de las formulaciones magistrales.

Reactivos y suministros

- Alcohol (70%)
- Agua purificada
- Cápsulas de omeprazol de liberación retardada de 20 mg de Laboratorios Caplin Point.
- Bicarbonato de sodio
- Goma Xantan de Botica Bristol
- Sacarina sódica de Botica Bristol
- Ora Sweet de LABORATORIOS PADDOCK
- Agua conservans de LA CASA DEL QUÍMICO
- Ora plus de LA CASA DEL QUÍMICO
- Agua destilada
- Fosfato monobásico de sodio
- Ácido fosfórico
- Acetonitrilo
- Membrana de nylon

2.6. Elaboración del Procedimiento operativo estandarizado

Para este estudio, se debe elaborar un Procedimiento Operativo Estandarizado (POE), y describir paso a paso la secuencia de las operaciones realizadas en la elaboración de las formulaciones magistrales de omeprazol en suspensión oral pediátrica 20 mg/5 mL, para realizar el POE se basa en información proporcionada por el Laboratorio Fagron magistral en farmacia y por el trabajo de titulación “Estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 20 mg/5 mL, suspensión oral. Ayacucho-2016”, este se elabora para evitar posibles errores durante la ejecución de los procedimientos durante la preparación de las formulaciones.

2.7. Medicamento utilizado en la preparación de Fórmulas Magistrales

Para la elaboración de los cuatro lotes de fórmulas magistrales, se debe adquirir cápsulas de liberación retardada de omeprazol de 20 mg, la información de carácter general de dicho medicamento se explica en la tabla 4-2. Es fundamental destacar que, se utilizaron cápsulas, debido a que el omeprazol base no se encuentra de venta al público dentro del país y fuera del mismo es de difícil obtención.

Tabla 4-2: Información general de las cápsulas de liberación retardada de omeprazol

| Omeprazol | |
|---|--|
| Nombre del producto farmacéutico | Omeprazol 20 mg |
| Laboratorio fabricante | Caplin Point |
| Presentación | 30 cápsulas de liberación retardada |
| Composición | Cada cápsula de liberación retardada contiene omeprazol USP 20 mg, excipientes c.s. |
| Vía de administración | Oral |
| DCI | Omeprazol |
| Código ATC | A02BC01 |
| Excipientes declarados | Manitol BP, Lactosa BP, carbonato de calcio BP, fosfato hidrógeno disódico anhidro BP, lauril sulfato de sodio BP, sucrosa BP, povidona BP, talco BP, dióxido de titanio BP, hipromelosa USP, hipromelosa ftalato USP, alcohol cetílico BP, acetona BP, alcohol isopropílico BP. |

Fuente: Inserto Omeprazol cápsulas de liberación retardada de 20 mg. Caplin Point.

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Es importante recalcar que para la preparación se utilizó un lote en específico para cada formulación, con el fin de mantener uniformidad en las preparaciones, tal como se detalla en la tabla 5-2.

Tabla 5-2: Lotes utilizados en la preparación de las formulaciones magistrales

| Lote de las formulaciones | Lote del medicamento empleado para la fabricación de las formulaciones | Fecha de caducidad del medicamento empleado |
|---------------------------|--|---|
| 1 | 021120 | Octubre 2023 |
| 2 | 021120 | Octubre 2023 |
| 3 | 021120 | Octubre 2023 |
| 4 | 021120 | Octubre 2023 |
| 5 | 021120 | Octubre 2023 |
| 6 | 021120 | Octubre 2023 |
| 7 | 021120 | Octubre 2023 |
| 8 | 021120 | Octubre 2023 |

Fuente: Empaque secundario de Omeprazol cápsulas de liberación retardada de 20 mg. Caplin Point.

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

2.8. Preparación de formulaciones magistrales para análisis de estabilidad

Se prepararán cuatro formulaciones magistrales de omeprazol de uso pediátrico, con una concentración de 20 mg/5 mL, utilizando diferentes vehículos (F1: Agua purificada + omeprazol; F2: Agua conservans + omeprazol; F3: Ora Plus + omeprazol y F4: Ora Sweet + omeprazol).

Se emplean cápsulas de liberación retardada de omeprazol de 20 mg, para lo que se desarrolló la metodología adecuada, tanto para la elaboración como el almacenamiento de las mismas, es considerablemente importante destacar que se examinaron aspectos generales del principio activo y de sus excipientes para la aplicación de dicha metodología.

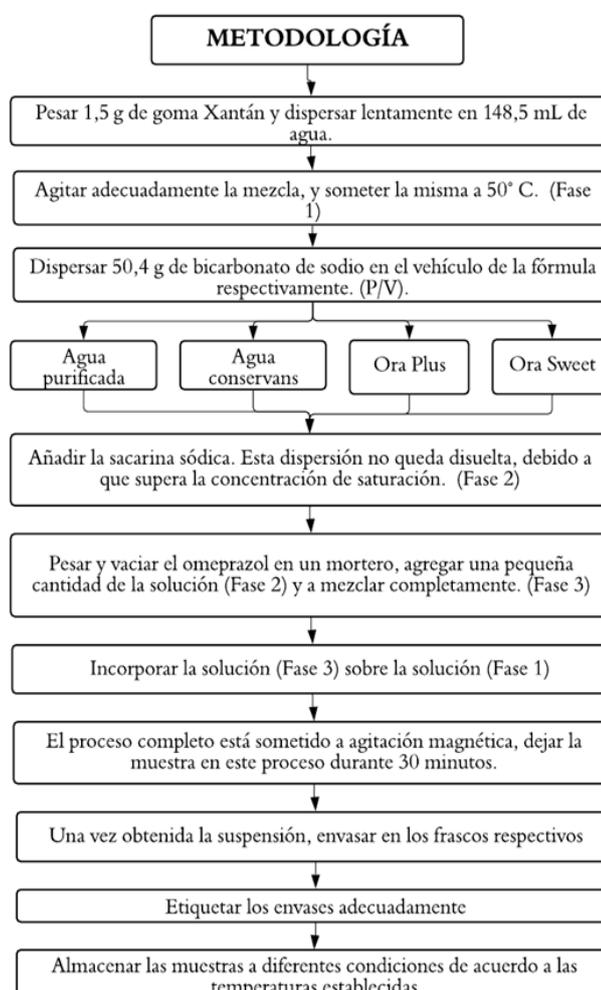
2.8.1. Consideraciones Generales

Previo a la elaboración de las fórmulas magistrales de omeprazol en suspensión oral pediátrica se procedió a:

- Esterilizar los materiales a utilizar durante la preparación.
- Desinfectar el área de trabajo.
- Uso de equipamiento de protección para la preparación de fórmulas magistrales.

2.9. Elaboración de las fórmulas magistrales

Se empezó con los cálculos respectivos, para elaborar ocho lotes de 600 mL, la concentración del omeprazol fue de 20 mg/5 mL.



Gráfica 1-2: Metodología, condiciones de elaboración y almacenamiento de las fórmulas magistrales de omeprazol

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

2.10. Análisis de las formulaciones magistrales de omeprazol

De acuerdo con la bibliografía revisada, para el análisis de estabilidad de las fórmulas magistrales de omeprazol 20 mg/5 mL lo ideal es tomar los datos del tiempo inicial, es decir, del Día 0, después fueron sometidas a condiciones de refrigeración (2-8°C) y a temperatura

ambiente. Realizando muestreos a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, y 30 días, para la evaluación física, día 0 y 30 para el análisis químico y los días 15 y 30 para los estudios microbiológicos.

2.11. Estudio de la estabilidad de las fórmulas magistrales

2.11.1. Evaluación de la estabilidad física

La estabilidad física de las suspensiones de omeprazol fue determinada mediante la observación directa de las muestras, tomando en cuenta algunas pruebas como:

2.11.1.1. Características organolépticas

En este ensayo se evaluará el color, sabor y olor de las formulaciones, se coloca 10 mL de muestra en un vaso de precipitación, en él se puede determinar el color que presentan las suspensiones, además es posible percibir el sabor y olor que poseen las mismas.

2.11.1.2. Presencia de partículas extrañas

Para esta prueba se toma una cantidad considerable de la muestra y se la dispone en una placa petri, con el fin de observar en ella la presencia o ausencia de algún tipo de partículas extrañas.

2.11.1.3. pH

Para el análisis de esta propiedad, se emplea un potenciómetro, según datos de la USP previo a realizar las mediciones de pH, el equipo mencionado anteriormente debe ser calibrado de acuerdo a especificaciones de la monografía del omeprazol en suspensión oral (7,5 – 8,5), además los datos deben ser obtenidos a una temperatura de $25 \pm 2^\circ \text{C}$ o de acuerdo a monografías individuales.

2.11.2. Determinación de la estabilidad química por el método de espectrofotometría

2.11.2.1. Contenido del principio activo

Las fórmulas magistrales cumplen con los mismos requerimientos que cualquier medicamento que establece que para alcanzar el efecto terapéutico debe estar por encima del 90% del

contenido del principio activo, en caso de observar un descenso, se conoce que corresponde a la degradación de este (Sae Yoon et al., pp.659-670).

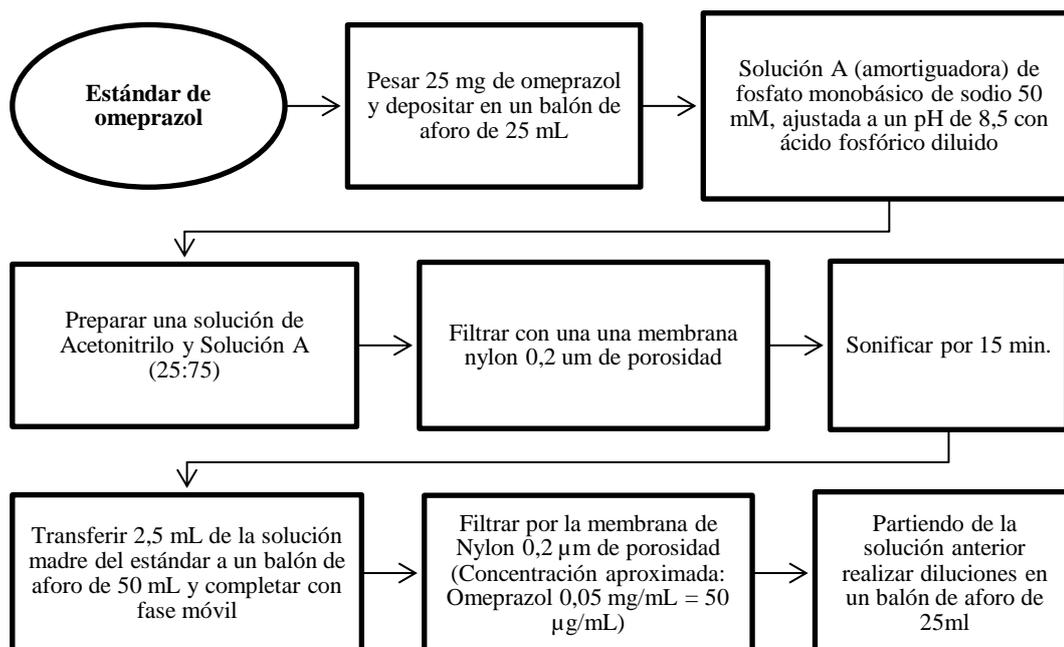
2.11.2.2. Metodología

Para la cuantificación de omeprazol en las fórmulas magistrales que se realizan en este estudio se utiliza el procedimiento de Espectrofotometría UV Visible, la detección de la absorbancia se realiza a 275nm, en cubetas de cuarzo de 1cm y prosiguiendo con la metodología que se detalla a continuación (Provenza et al, 2013c, pp.234-239).

2.11.2.3. Construcción y preparación de la curva de calibración para determinar la concentración de omeprazol por método de espectrofotometría

Para medir el contenido de principio activo de las suspensiones preparadas, se necesita la elaboración de un estándar de omeprazol, subsiguiente a esto realizar la lectura en el espectrofotómetro, mediante los datos que se recolectaron se obtiene una ecuación de la recta, a fin de determinar por medio de cálculos la concentración de omeprazol de las formulaciones magistrales en suspensión objeto de estudio.

En la figura 3-2 se detalla el esquema de preparación de la curva de calibración.



Gráfica 2-2: Esquema de preparación de la curva de calibración de estándar de omeprazol

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 6-2: Concentraciones en partes por millón de omeprazol

| Concentraciones | Equivalente |
|-----------------|-------------|
| C1ppm | 5 µl |
| C2ppm | 10 µl |
| C3ppm | 30 µl |
| C4ppm | 40 µl |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

2.11.3. Determinación de la estabilidad microbiológica

2.11.3.1. Recuento de microorganismos aerobios:

Preparación de placas con Agar Soya Caseína:

- Preparar 288 mL de Agar Soya Caseína.
- Esterilizar las placas y el agar preparado en autoclave a 121° C durante 15 min.
- Colocar en cada placa de 15 a 18 mL de Agar previamente enfriado hasta 45° C.

- Se deja solidificar, a continuación, colocar las placas en posición invertida e incubar a una temperatura de entre 30 - 35° C durante tres días, a fin de comprobar que no exista contaminación.

Preparación de muestras:

- Agitar las muestras hasta conseguir un líquido homogéneo.
- Colocar 2,5 mL de muestra y añadir a un balón de aforo con 22,5 mL de solución buffer fosfato estéril con pH de 7,2. Rotular como 10⁻¹
- Con una pipeta previamente esterilizada, tomar 2,5 mL de dilución 10⁻¹ y colocar en un balón de aforo con 22,5 mL de buffer fosfato con pH 7,2. Rotular como 10⁻².
- Con otra pipeta estéril tomar 1 mL de la dilución y sembrar en una caja petri con agar Soya Caseína previamente preparada y esterilizada.
- Colocar en la incubadora en posición invertida a 30 - 35° C, durante tres días.

2.11.3.2. Recuento de hongos filamentosos y levaduras:

Preparación de placas con Agar Sabouraud Dextrosa:

- Preparar 288 mL de Agar Sabouraud Dextrosa
- Esterilizar las placas y el agar preparado en autoclave a 121° C durante 15 min.
- Colocar en cada placa de 15 a 18 mL de Agar previamente enfriado hasta 45° C.
- Se deja solidificar, y después colocar las placas sin invertir a 20 – 25° C durante cinco días, a fin de comprobar que no exista contaminación.

Preparación de muestras:

- Realizar el mismo proceso descrito para el recuento de microorganismos aerobios, desde los pasos 1 al 6.
- Con ayuda de una pipeta estéril, tomar 1 mL de las diluciones 10⁻¹ y 10⁻², colocar en las placas petri previamente preparadas, incubar sin invertir a 20 – 25° C durante cinco a siete días.

2.11.3.3. Ausencia de *Escherichia coli*:

Preparación de placas con agar MacConkey:

- Preparar 288 mL de Agar MacConkey
- Esterilizar las placas y el agar preparado en autoclave a 121° C durante 15 min.
- Colocar en cada placa de 15 a 18 mL de Agar previamente enfriado hasta 45° C.
- Se deja solidificar, y después colocar las placas invertidas a 30 – 35° C durante 18 a 72 horas.

Preparación de muestras:

- Transferir 2,5 mL de la muestra agitada y colocar en un balón de aforo con 22,5 mL de buffer fosfato con un pH 7,2 previamente estériles, y agitar.
- Con una pipeta estéril transferir 2,5 mL de la solución anterior a un balón de aforo con 22,5 mL de Caldo Digerido de Soja Caseína, y agitar hasta homogeneizar.
- Posteriormente incubar a 30 - 35° C de 18 a 24 horas.
- Agitar la mezcla, transferir 0,5 mL a un balón de aforo con 50 mL de Caldo MacConkey. Incubar a 42 – 44° C durante 24 - 48 horas.
- Una vez transcurrido el tiempo, agitar la mezcla y aislar un 1 mL de Caldo MacConkey a una caja petri con Agar MacConkey, e incubar a temperatura 30 - 35° C, durante 18 - 72 horas.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la metodología aplicada se obtuvieron los resultados que se observan en las tablas y gráficos, detallando los mismos con su respectiva discusión.

3.1. Resultados POE

Al finalizar el Procedimiento Operativo Estandarizado se adquirió resultados que garantizan la uniformidad, calidad y reproductibilidad de la preparación de suspensiones orales pediátricas de omeprazol 20 mg/5 mL con cuatro diferentes vehículos orales, en este incluye el alcance, advertencias, condiciones de almacenamiento adecuadas para mantener los productos estables y su periodo de validez.

3.2. Resultados de las formulaciones obtenidas

Se obtuvieron ocho lotes de suspensión oral de Omeprazol, tomando en cuenta dos lotes para cada formulación, la Formulación 1 elaborada con Agua Purificada, F2: Agua Conservans, F3: Ora Plus y por último F4: Ora Sweet, cada lote varía en sus características como color, olor, sabor, dependiendo el vehículo usado y las condiciones de almacenamiento a las que fueron expuestas.

3.3. Resultados de la evaluación de la estabilidad física.

3.3.1. *Características Organolépticas*

Al hacer un análisis de los resultados que se obtuvieron durante el estudio de estabilidad de las formulaciones magistrales, se observaron cambios considerables, mismos que varían en función del vehículo oral empleado en cada una de las formulaciones, así como las condiciones de almacenamiento a las que han sido expuestos (ANEXO C).

3.3.1.1. *Color*

Una vez analizados los datos con el uso de escalas de color establecidas, se observó que el cambio en las suspensiones es considerable, ya que varía en cada formulación. Respecto al color de las muestras después de los 30 días de almacenamiento, la F1 cambia de tonalidades que van

desde el blanco hasta beige, con un intermedio de blanco grisáceo en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, en la F2 el color con el que inicia es blanco hasta llegar al crema, en la formulación 3 se pudo evidenciar rosado en las muestras de refrigeración, en las suspensiones almacenadas a menos 30° C tonalidades rosado seguido del salmón hasta llegar al anaranjado ligero y por último en la F4 se presentó el color caramelo y miel.

Tabla 1-3: Colores reportados de las formulaciones de omeprazol

| COLOR 1 | F1 | COLOR 2 | F2 | COLOR 3 | F3 | COLOR 4 | F4 |
|-----------------|----|---------|----|------------|----|----------|----|
| Blanco | 20 | Blanco | 24 | Rosado | 34 | Caramelo | 30 |
| Blanco grisáceo | 14 | Crema | 20 | Salmón | 8 | Miel | 14 |
| Beige | 10 | | | Anaranjado | 2 | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

De acuerdo con el análisis estadístico se evidenció que el color de las formulaciones magistrales durante el estudio varió en cada una de ellas, debido a que los vehículos tienen diferentes componentes, se obtuvieron 176 resultados de las suspensiones orales de omeprazol.

Entre los colores se observó que el blanco tiene preponderancia en cuatro lotes, de las formulaciones magistrales elaboradas con agua conservans y agua purificada dando lugar a un 25% del total de productos, seguido del color rosado perteneciente a un 19,32%.

Tabla 2-3: Porcentaje y frecuencia de los colores reportados de las formulaciones magistrales de omeprazol

| ESCALA DE COLORES | FRECUENCIA | PORCENTAJE (%) |
|-------------------|------------|----------------|
| Blanco | 44 | 25 |
| Blanco Grisáceo | 14 | 7,95 |
| Beige | 10 | 5,68 |
| Crema | 20 | 11,36 |
| Rosado | 34 | 19,32 |
| Salmón | 8 | 4,55 |
| Caramelo | 30 | 17,05 |
| Miel | 14 | 7,95 |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

El análisis de varianza fue realizado con 95% de confiabilidad y alfa de 0,05, en él se correlacionaron las variables color con cada una de las cuatro formulaciones, encontrándose que la significancia en resultado fue de 0,037, menor que alfa indicada en la Tabla 3-3, bajo las hipótesis:

- Ho: Colores similares en las cuatro formulaciones.
- H1: Existen diferencias de color en las cuatro formulaciones.

Tabla 3-3: Análisis de varianzas de los colores reportados de las cuatro formulaciones elaboradas con diferentes vehículos

| Fuente | GL | SC Ajust. | MC Ajust. | Valor F | Valor p |
|---------------|-----------|------------------|------------------|----------------|----------------|
| Factor | 8 | 755.1 | 94.39 | 3.60 | 0.037 |
| Error | 9 | 236.0 | 26.22 | | |
| Total | 17 | 991.1 | | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

En el análisis estadístico se demuestra que la hipótesis nula se rechaza, así como se acepta que existen diferencias significativas en los colores de las cuatro formulaciones, a través del tiempo y condiciones de almacenamiento.

En la dispersión de colores se da como resultado que la F2 y la F3, es decir, Agua conservans y Ora Plus respectivamente, el cambio de color en el transcurso de 30 días es menor que en las F1: Agua purificada y F4: Ora Sweet.

Tal como se observa en la tabla 4-3, realizada por el método LSD de Fisher, con un nivel de confianza de 95%, las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes, dando lugar a que la media del color blanco es distinta en cada formulación.

Tabla 4-3: Media de los colores reportados de las cuatro formulaciones magistrales de omeprazol, utilizando el método LSD de Fisher

| Factor | N | Media | Agrupación | | | |
|-----------------|---|-------|------------|---|---|---|
| Blanco | 2 | 22.00 | A | | | |
| Rosado | 2 | 17.00 | A | B | | |
| Caramelo | 2 | 15.00 | A | B | C | |
| Crema | 2 | 10.00 | | B | C | D |
| Miel | 2 | 7.00 | | B | C | D |
| Blanco Grisáceo | 2 | 7.00 | | B | C | D |
| Beige | 2 | 5.00 | | | C | D |
| Salmón | 2 | 4.00 | | | C | D |
| Anaranjado | 2 | 1.00 | | | | D |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Se analizó la parte estadística para correlacionar las variables de color con las dos condiciones de almacenamiento, la temperatura ambiente menor a 30° C y temperatura de refrigeración (2-8° C). En la tabla 5-3 se puede observar el análisis de varianza con el 95% de confiabilidad y un alfa de 0,05, se relacionaron las variables de color a temperatura ambiente, resultando que la significancia fue de 0,037 menor que alfa, bajo las hipótesis planteadas:

- Ho: Existe similitud de color en las muestras almacenadas a temperatura ambiente
- H1: Hay diferencia de color en las muestras almacenadas a temperatura ambiente

Tabla 5-3: Análisis de varianzas de los colores reportados de las cuatro formulaciones almacenadas a temperatura de ambiente

| Fuente | GL | SC Ajust. | MC Ajust. | Valor F | Valor p |
|--------|----|-----------|-----------|---------|---------|
| Factor | 8 | 755.1 | 94.39 | 3.60 | 0.037 |
| Error | 9 | 236.0 | 26.22 | | |
| Total | 17 | 991.1 | | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Mediante el análisis estadístico realizado se tiene como resultado que la hipótesis nula es rechazada y se acepta que hay diferencias significativas en el color de las muestras almacenadas a temperatura ambiente en el transcurso de los 30 días.

En la F1, transcurrida la primera semana se mantiene el color blanco a partir del día 9 hasta el 27 cambia a blanco grisáceo y al finalizar el estudio se observa que este se ha modificado a beige; en la F2, los primeros días la formulación es blanca, desde la tercera semana el color es crema, en la F3 el matiz inicial es rosado transformándose a salmón y el día 30 se observa un anaranjado pálido; por último, la F4 varía entre los tonos caramelo y miel.

- Ho: Existe similitud de color en las muestras almacenadas a temperatura de refrigeración.
- H1: Existe diferencia de color en las muestras almacenadas a temperatura de refrigeración.

Tabla 6-3: Análisis de la varianza de los colores reportados de las cuatro formulaciones almacenadas a temperatura de refrigeración

| Fuente | GL | SC Ajust. | MC Ajust. | Valor F | Valor p |
|--------|----|-----------|-----------|---------|---------|
| Factor | 1 | 320.9 | 320.9 | 2.57 | 0.128 |
| Error | 16 | 1997.8 | 124.9 | | |
| Total | 17 | 2318.7 | | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Mediante el análisis estadístico se acepta la hipótesis nula y se rechaza que existan diferencias significativas en los colores de las formulaciones por acción de la temperatura de refrigeración.

3.3.1.2. Olor

En el análisis de las propiedades organolépticas de las formulaciones magistrales en lo que respecta a esta propiedad, se evidenció que en la F1 y F2 no se mostraron cambios, debido a que el olor cítrico que presentaron los dos lotes se mantuvo hasta finalizar el estudio.

Es importante mencionar que en la Formulación 3 elaborada con Ora Plus se manifestaron cambios de olor en las que fueron almacenadas a temperatura ambiente (< 30 °C) desde el día 18 variando de cítrico a un aroma ligeramente dulce y por último en la F4 se percibió un cambio en las muestras sometidas a temperatura ambiente, el olor pasó de cítrico a dulce en la tercera semana y se mantuvo hasta el día que se culminó el estudio.

Es importante tener en cuenta el cambio de aroma como una de las principales características físicas de las formulaciones magistrales, partiendo del olor al momento de prepararlas el cual

fue cítrico, característico de los medicamentos. La variación que se logró evidenciar fue de cítrico a dulce, destacando con un 80,68% el olor cítrico y con 19,32% el aroma dulce de las muestras analizadas, como se muestra en la Tabla 7-3.

Tabla 7-3: Análisis de la frecuencia y porcentaje de los olores reportados en las formulaciones magistrales de omeprazol

| ESCALA DE OLORES | FRECUENCIA DE OLORES | PORCENTAJE (%) |
|------------------|----------------------|----------------|
| Cítrico | 142 | 80,68 |
| Dulce | 34 | 19,32 |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

El análisis de varianza fue realizado con 95% de confiabilidad y alfa: 0,05; se relaciona el olor con el tipo de formulación, el cual determina que la significancia da como resultado 0,005, es decir menor que alfa, bajo las hipótesis:

- Ho: El olor de las cuatro formulaciones es similar.
- H1: Existe diferencia de olor en las cuatro formulaciones.

Tabla 8-3: Análisis de varianza de olores reportados de las cuatro formulaciones elaboradas con diferentes vehículos

| Fuente | GL | SC Ajust. | MC Ajust. | Valor F | Valor p |
|--------|----|-----------|-----------|---------|---------|
| Factor | 1 | 1740.5 | 1740.50 | 18.04 | 0.005 |
| Error | 6 | 579.0 | 96.50 | | |
| To tal | 7 | 2319.5 | | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

La hipótesis nula es rechazada y se acepta que existe una diferencia significativa de los olores en las suspensiones estudiadas a través del tiempo. Lo que evidencia el cambio de aroma, en función de la formulación empleada, mostrando que en la F1 y F2 de agua purificada y agua conservans respectivamente, prevalece el olor cítrico durante el estudio, mientras que en la F3 y F4 son cítricas y dulces.

En la Tabla 9–3, se relacionan las variables: olor con las muestras que fueron sometidas a dos condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (< 30° C) y a refrigeración (2 - 8° C), la

significancia resultante fue 0,005, es decir menor que alfa, bajo las hipótesis que se mencionan a continuación:

- Ho: Existe similitud de olor en las muestras almacenadas a dos temperaturas.
- H1: Existe diferencia de olor en las muestras almacenadas a dos temperaturas.

Tabla 9-3: Análisis de varianza de olores reportados de las cuatro formulaciones magistrales, sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento

| Fuente | GL | SC Ajust. | MC Ajust. | Valor F | Valor p |
|--------|----|-----------|-----------|---------|---------|
| Factor | 1 | 1740.5 | 1740.50 | 18.04 | 0.005 |
| Error | 6 | 579.0 | 96.50 | | |
| Total | 7 | 2319.5 | | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

La hipótesis nula se rechaza y se acepta que existe diferencia de olor en las muestras sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento.

El cambio de olor se da en función de las condiciones de almacenamiento de las formulaciones, de esta manera en el almacenamiento a temperatura ambiente se perciben los olores cítricos y dulces, mientras que a temperatura de refrigeración predomina el olor cítrico.

3.3.1.3. pH

El cambio de pH depende del vehículo oral de cada formulación y de las condiciones de almacenamiento a la que fueron sometidas las muestras, durante todo el estudio se mantuvo dentro de los rangos establecidos por la USP 38 en la que se menciona que deben encontrarse entre 7,5 y 8,5.

En el análisis del pH de las muestras (ANEXO D), se observa que al transcurrir los días las muestras aumentan su valor en la mayoría de los casos, siendo la excepción los lotes pertenecientes a la F4, almacenadas a las dos condiciones, es decir, a temperatura ambiente y refrigeración, en las que se disminuye el valor del pH mas no se encuentran fuera de los límites establecidos, excepto el día 30 de las muestras de F4 almacenadas a temperatura ambiente.

Tabla 10-3: Análisis de varianza del pH reportado de las cuatro formulaciones de omeprazol, sometida a temperatura ambiente

| Fuente | GL | SC Ajust. | MC Ajust. | Valor F | Valor p |
|--------|----|-----------|-----------|---------|---------|
| Factor | 3 | 20657 | 6885.7 | 31.01 | 0.000 |
| Error | 84 | 18652 | 222.0 | | |
| Total | 87 | 39309 | | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 11-3: Análisis de varianza del pH reportado de las cuatro formulaciones de omeprazol, sometida a temperatura de refrigeración

| Fuente | GL | SC Ajust. | MC Ajust. | Valor F | Valor p |
|--------|----|-----------|-----------|---------|---------|
| Factor | 3 | 13406 | 4468.8 | 22.77 | 0.000 |
| Error | 84 | 16485 | 196.3 | | |
| Total | 87 | 29891 | | | |

Realizado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Los datos de pH demuestran homogeneidad entre los lotes las mismas se encuentran dentro de las especificaciones (7,5 – 8,5) de la USP 38. Como se observa en las tablas las suspensiones F1, F2 y F3 a temperatura ambiente y refrigeración, durante 30 días, se observa la inclinación a aumentar sus valores de pH. En contraste con las suspensiones de F4 almacenadas a las dos temperaturas las cuales tienden a disminuir.

En los lotes de las tres formulaciones se visualiza que aumentan el pH pero estos cambios no son significativos manteniendo homogeneidad entre lotes y que están dentro de los requerimientos de la farmacopea, así se observó que las suspensiones elaboradas, almacenadas en refrigeración son más estables que las de temperatura ambiente, Martínez M., en sus investigaciones indica que este principio activo es susceptible a degradaciones en medios ácidos y neutros, la semivida de deterioro del principio activo omeprazol en pH inferiores a 4 es de diez minutos.

En pH neutros la degradación se da rápidamente, por otro lado, cuando el pH es de 7 pierde su vida útil en aproximadamente 14 horas, mientras tanto cuando es mayor de 7 o alcalino la estabilidad es mucho mayor (Ruíz M, Gallardo L y Sierra S, 2015, pp. 1-16).

3.3.1.4. Partículas extrañas

En el análisis de partículas extrañas de las formulaciones de omeprazol, se evidenció durante el estudio la ausencia de estas.

3.4. Resultados de la evaluación de la estabilidad química

En el estudio se analizó una muestra por cada lote de formulación magistral, con un valor teórico de 20 mg/5mL de principio activo omeprazol, obteniéndose como resultado modificaciones en las concentraciones, mismas que varían de acuerdo con el vehículo empleado y al tiempo transcurrido.

Como se observa en la tabla 12-3, al día 0 la concentración fue del 100% y al momento de realizar el estudio transcurrido los 30 días se evidencia que existe un ligero incremento del principio activo y los valores están dentro de la especificación (90,0% - 110,0%) que da la USP 38.

Tabla 12-3: Contenido en mg de omeprazol en las cuatro formulaciones magistrales, a diferentes temperaturas

| F | Condición de almacenamiento | Contenido de omeprazol (mg) | |
|----|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| | | Día 0 | Día 30 |
| F1 | Menor a 30°C | 240 | 242,94 |
| | 2-8°C | 240 | 240 |
| F2 | Menor a 30°C | 240 | 242,34 |
| | 2-8°C | 240 | 240 |
| F3 | Menor a 30°C | 240 | 241,61 |
| | 2-8°C | 240 | 240 |
| F4 | Menor a 30°C | 240 | 249,62 |
| | 2-8°C | 240 | 242,56 |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 13-3: Porcentaje de concentración del principio activo Omeprazol en las formulaciones magistrales de omeprazol

| F | Condición de almacenamiento | Porcentaje de concentración por fechas (%) | |
|----|-----------------------------|--|--------|
| | | Día 0 | Día 30 |
| F1 | Menor a 30°C | 100 | 101,22 |
| | 2-8°C | 100 | 100 |
| F2 | Menor a 30°C | 100 | 100,98 |
| | 2-8°C | 100 | 100 |
| F3 | Menor a 30°C | 100 | 100,67 |
| | 2-8°C | 100 | 100 |
| F4 | Menor a 30°C | 100 | 104,01 |
| | 2-8°C | 100 | 101,07 |

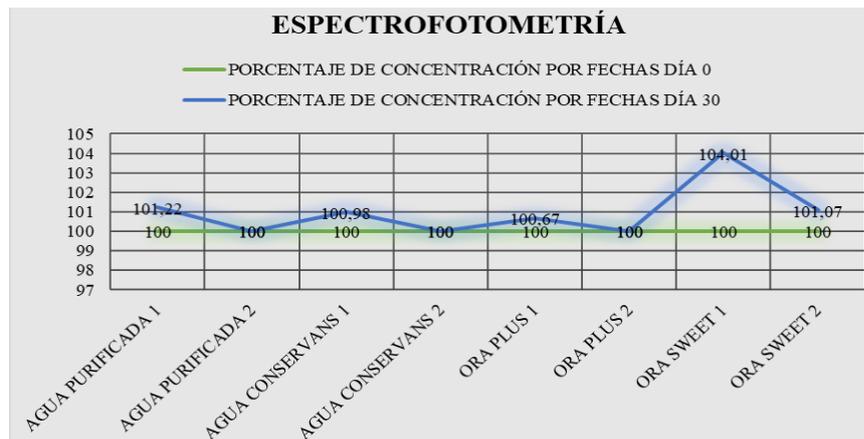
Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Se obtiene como resultado que el día 0, las cuatro formulaciones cuentan con 100% de principio activo, y al transcurrir los 30 días, se realiza un nuevo análisis de las muestras a diferentes condiciones de almacenamiento, se evidencia que a temperatura ambiente se obtienen cambios significativos en cuanto a la concentración de omeprazol incrementando la misma, como se puede observar en la tabla 13-3.

Teniendo en cuenta que en condiciones de refrigeración el porcentaje se sigue manteniendo al 100%, con un incremento mínimo en la F4, conservando los valores dentro de los parámetros aceptables tanto en temperatura ambiente como de refrigeración.

En la gráfica 1-3, se muestra el porcentaje de incremento y degradación del principio activo durante el estudio y se determina que las formulaciones almacenadas en refrigeración conservan los límites establecidos lo que demuestra que el medicamento puede ser consumido con seguridad.

Mientras que las muestras de temperatura ambiente no son recomendables después de un largo periodo de tiempo por el incremento de concentración del principio activo, mismo que puede ser tóxico.



Gráfica 1-3: Espectrofotometría de las formulaciones magistrales de Omeprazol

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

3.5. Resultados de la evaluación de la estabilidad microbiológica

En el análisis microbiológico de las muestras almacenadas a temperatura ambiente, a los 15 días no se evidenció el crecimiento de microorganismos de ningún tipo, se utilizaron tres agares para evaluar la cantidad de colonias de microorganismos aerobios, hongos y levaduras y la ausencia de *Escherichia coli* (ANEXO H).

Del análisis microbiológico ejecutado a los 30 días, se observó escaso crecimiento de UFC en aerobios mesófilos, sin embargo, se encuentra dentro de los valores establecidos para productos farmacéuticos no estériles, según la Farmacopea Americana 30, no se observó el crecimiento de *Escherichia coli*, hongos filamentosos y levaduras.

Para el análisis de las muestras almacenadas a temperatura de refrigeración, se realizaron los mismos estudios efectuados para las suspensiones almacenadas a temperatura ambiente, y en los resultados del primer estudio de los 15 días se evidenció la inexistencia de microorganismos. Al analizar las mismas muestras el día 30, se pudo observar la aparición de colonias de microorganismos aerobios, sin embargo, se encuentra en los límites establecidos por la farmacopea; no se registraron UFC de hongos filamentosos, levaduras y de *Escherichia coli*, (ANEXO H).

Los resultados que se obtuvieron durante los análisis realizados a los 15 y 30 días de almacenamiento se hallan dentro de las especificaciones, debido a la asepsia que se mantuvo durante la elaboración, a fin de garantizar la inocuidad de las suspensiones, para no afectar las propiedades de las muestras, ya que es conocido que los microorganismos pueden alterar la estabilidad de los productos farmacéuticos disminuyendo su vida útil.

CONCLUSIONES

- Con el procedimiento operativo estandarizado elaborado se estableció una fuente importante de información para el personal Bioquímico Farmacéutico que prepara fórmulas magistrales y oficinales, proporcionando una herramienta con todas las directrices para obtener un producto de calidad e inocuidad.
- Se evaluaron los parámetros físicos como color, olor, sabor, pH, presencia de partículas extrañas; en químicos el contenido de principio activo y pruebas microbiológicas, las cuales ayudaron a determinar la calidad de las suspensiones orales de omeprazol mismas que son aptas para la aceptabilidad y consumo de los pacientes.
- La estabilidad de las formulaciones depende principalmente de las condiciones de almacenamiento a las que fueron sometidas las muestras, del vehículo y principio activo; la formulación que cumple con los parámetros de estabilidad adecuados hasta el fin del estudio es la F3 elaborada con Ora plus, debido a que las características físicas, químicas y microbiológicas están dentro de los límites de la USP 38.

RECOMENDACIONES

- Evaluar la aceptabilidad que ofrece las formulaciones magistrales analizando la vía de administración y aspectos relacionados a la seguridad, como es, el obtener una formulación agradable organolépticamente y que los principios activos y excipientes sean compatibles para realizar el preparado magistral.
- Emplear como método analítico de relevancia la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), debido a que cubre un espectro muy amplio de aplicaciones, con gran rapidez y sobre todo con resultados excelentes.
- Es importante que las pruebas que se realicen en próximos estudios se hagan en muestras manipuladas simulando el uso de la formulación en un tratamiento, para visualizar la estabilidad real de las mismas.
- Concientizar a los estudiantes la importancia de las fórmulas magistrales, para que se implemente en sus lugares de trabajo esta práctica de beneficio para la sociedad.

GLOSARIO

Carcinoides: tipo de cáncer de lento desarrollo, que pueden manifestarse en diferentes lugares del cuerpo. Subconjunto de tumores neuroendocrinos, generalmente comienzan en el tracto digestivo (Puga et al. 2015, p. 1).

Citocromo P450: familia de hemoproteínas, enzimas responsables de la transformación de diversos xenobióticos entre ellos los fármacos, alcaloides, además se encarga de la degradación de sustancias que se producen en el organismo (Jaimes-Santoyo et al. 2014, pp. 250-251).

Citomegalovirus: tipo de virus que pertenece a la familia Herpesviridae, es de crecimiento lento, produce un efecto citomegálico en las células del cuerpo (Castro F, 2013, p. 1).

Deglución: comprende el grupo de mecanismos de transporte de alimentos desde la cavidad oral hacia el estómago, la componen tres fases que corresponden a las regiones anatómicas del cuerpo, la primera es la fase oral, seguida de la fase faríngea y por último la fase esofágica (Gil, Blanco y Fonseca, 2012, p. 1).

Hematemesis: vómito con sangre roja o en algunos casos oscura, es decir, ya digerida, que procede del tubo digestivo (Simarro, 2016, pp. 1-2).

Letargia: se refiere a un cuadro clínico que se caracteriza por fatiga poco común y somnolencia, puede tener diversas causas como condiciones patológicas o por efecto adverso de algún medicamento (Simarro, 2016, pp. 1-2).

Macrocefalia: se refiere al crecimiento anormal del perímetro cefálico, puede ser normal o causada por algún tipo de trastorno genético (Martí y Cabrera, 2015, p. 185).

Melena: expulsión de heces de color negro y con apariencia viscosa, por la presencia de sangre en las mismas, frecuentemente indica algún tipo de sangrado proveniente del aparato digestivo (AECC, 2015, pp. 1-2).

Microcefalia: al igual que la macrocefalia es crecimiento anormal del perímetro cefálico, pero con la diferencia de que este se encuentra por debajo de 3 desviaciones estándar en lo que se refiere a dicho perímetro (Martí y Cabrera, 2015, p. 185).

Nasogástrica: la sonda nasogástrica es aquella que se inserta desde la nariz y llega hacia el estómago, es utilizada para la nutrición enteral, para lavado o evacuar el contenido gástrico (Simarro, 2016, p. 2).

PET: Polietilentereftalato uno de los materiales más utilizados para los envases primarios, transparencia, alta cristalinidad, buena resistencia química y estabilidad en intemperie; presenta excelente barrera al oxígeno y migración de productos envasados (Borja, 2016, p. 150).

Regurgitación: retorno involuntario ya sea de alimentos o secreciones que han sido deglutidos por la boca, sin suponer esfuerzo alguno, e un trastorno gastrointestinal, al que se le conoce también con el nombre de reflujo gastroesofágico no complicado (Vázquez Fernández y Cano Pazos 2015, pp. 21-22).

Saciedad: se conoce como saciedad a la sensación de estar satisfecho después de la alimentación (Ochoa, 2014, p. 267).

Sibilancias: se trata de ruidos respiratorios continuos prolongados y con tono alto, similar a los suspiros, puede deberse a asma bronquial, EPOC, entre otros (Simarro, 2016, p. 2).

BIBLIOGRAFÍA

AECC. *Glosario del cáncer* [blog]. *Access Oncología*, 2015. [Consulta: 2021-01-13]. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/glosario.pdf>

AGUILAR, Angela. Estabilidad de medicamentos [En línea] (Trabajo de titulación). Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Honduras. 2016. pp. 1-72. [Consulta: 2021-01-11]. Disponible en: http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/estabilidad-medicamentos.pdf

ALEGRÍA, G; & AMAYA, C.L. Recopilación de monografías de excipientes y vehículos utilizados en la fabricación de medicamentos y cosméticos en la cátedra de tecnología farmacéutica [en línea] (Trabajo de titulación). Universidad de El Salvador Facultad de Química y farmacia, El Salvador. 2017. pp. 1-392. [Consulta: 2021-01-11]. Disponible en: [Tesis de Alegría Medina.pdf \(ues.edu.sv\)](#)

ANCA, M. Evaluación de estabilidad de formulación de comprimidos [en línea] (Trabajo de titulación). Universidad Complutense Facultad de Farmacia, Madrid-España. 2015. pp. 1-20. [Consulta: 2021-01-14]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANCA%20MARIA%20TASICI.pdf>

ATIENZA, M; et al. *Formulación en farmacia pediátrica* [en línea]. 4ª ed. España: Mundiprensa, 2015. [Consulta: 12 enero 2021]. Disponible en: http://formulacionpediatrica.es/wp-content/uploads/2011/06/07agua_conservans.pdf

BANIASADI S; et al. “Extemporaneous preparation and stability assessment of omeprazole suspensión in a teaching hospital”. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices* [en línea], 2012, (Irán) 3(4), pp. 418-421. [Consulta: 12 enero 2021]. Disponible en <https://www.iomcworld.org/articles/extemporaneous-preparation-and-stability-assessment-of-omeprazole-suspension-in-a-teaching-hospital.pdf>

BORJA ORANTES, Jennifer. Recopilación Bibliográfica de Materiales de Envase Primario, Secundario y Terciario, para las Formas Farmacéuticas Líquidas, sólidas y semisólidas [en línea] (Trabajo de titulación). Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia, El

Salvador. 2016 pp. 1- 331. [Consulta: 2021-01-11]. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/4988/1/16100316.pdf>.

BOTELLA; et al. Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* [en línea], 2016, (España) 35(1), p. 4. [Consulta: 13 junio 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3659/365961350006.pdf>.

CARRANZA, F. Seguridad del omeprazol: ¿es adecuada la duración de los tratamientos? *Farmacéuticos Comunitarios* [en línea], 2015, (España) 7(1), pp. 5–9. Disponible en: [https://doi.org/10.5672/fc.2173-9218.\(2015/vol7\).001.02](https://doi.org/10.5672/fc.2173-9218.(2015/vol7).001.02)

CASTRO F, S. Citomegalovirus *Revista Médica md* [en línea], 2013, (España) 2(2), pp. 1-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2010/md102e.pdf>.

CASTRO, L. A; et al. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones *Revista Española de Enfermedades Digestivas* [en línea], 2016, (España) 108(3), pp. 145–153. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es_revision.pdf

CICIORA SL; & WOODLEY FW. Optimizing the Use of Medications and Other Therapies in Infant Gastroesophageal Reflux *Paediatr Drugs* [en línea], 2018, (España) 20(6), pp. 523-537. [Consulta: 08 febrero 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0311-3>

COCHRAN, W. Reflujo gastroesofágico en lactante *Clinical Practice Guidelines*, [en línea], 2020, (España) 5(1), pp. 1–4. [Consulta: 09 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatría/trastornos-gastrointestinales-en-recién-nacidos-y-lactantes/reflujo-gastroesofágico-en-lactantes#>.

COLLADO, R; et al. Estabilidad física y control de calidad de suspensiones orales elaboradas en el servicio de Farmacia. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, [en línea], 2015, (España), 56(2), pp. 1-15. [Consulta: 09 febrero 2021]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/jueves_16.30_sala23_farmacotecnia_oral_collado.pdf

CONNORS, J; et al. *Chemical Stability of Pharmaceuticals* [en línea], 2ª ed. New York-USA: Wiley-Interscience Publication, 1986, [Consulta: 09 febrero 2021]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=qw4P5AABgmEC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.

COVARRUBIAS, J; & VAREA, A Uso de omeprazol en pediatría. *Anales de Pediatría Continuada* [en línea], 2016, (España), 7(3), pp. 161-164. [Consulta: 10 febrero 2021]. ISSN 16962818 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-pdf-S1696281809711217>.

DÍAZ ROMERO, C. “Estudio de estabilidad de una solución concentrada de hidroxizina durante 28 días.” [En línea] (Trabajo de titulación) (Maestría) Universidad Complutense. Facultad de farmacia, Madrid, España. 2016, pp. 14-16. [Consulta 2021-05-14]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/48777/1/CARMEN%20MARINA%20DIAZ%20ROMERO.pdf>.

DRUGBANK. *Omeprazol* [blog]. [Consulta: 12 enero 2021]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00338>

MINISTERIO DE SALUD. *Formulario Nacional de la Farmacopea Brasileña*, [en línea]. 2ª ed. Brasil: Anvisa, 2015, [Consulta: 09 febrero 2021]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/Formulario+NACIONAL+FARMACOPEIA+ESPANHOL+com+alerta.pdf/8cf5a930-fc74-4e2c-b257-a59270e56526>

ESCRIBANO, M. Estabilidad de fórmulas magistrales de metadona y captopril [en línea], (Tesis). (Doctoral). Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, España. 2016. pp. 25-35 [Consulta: 2021-08-05]. Disponible en: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucmt27430.pdf>

ESPINOZA, N. Estudio comparativo de la influencia del material de empaque primario sobre las tabletas recubiertas de lamivudina 150mg [en línea], (Tesis) Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Bioquímica y Farmacia, Perú. 2015. pp. 1-59. [Consulta: 2021-05-05]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/2605/Espinoza_cn.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

FARMACÉUTICOS. Formulación magistral. *Revista del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos* [en línea], 2017, (España) 418(1), pp. 1-68. [Consulta: 13 junio 2021]. Disponible en: <http://publicaciones.portalfarma.com/farmacuticos/428/files/assets/common/downloads/publication.pdf>

FERNANDEZ VALDÉS, Odalys; et al. Comparación de los parámetros tecnológicos de una suspensión farmacéutica con variación en las técnicas de preparación. *Rev cubana Farm* [en línea], 2016, (Cuba) 36(1), pp. 35-41 [Consulta: 28 julio 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152002000100005

GARCÍA, J.A. ¿Qué debemos conocer de los inhibidores de bomba profanes, para su uso en las unidades de dolor? *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [en línea], 2017, (España) 14(7), pp. 501-510 [Consulta: 25 julio 2021]. ISSN 11348046. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n7/revision1.pdf>

GARCÍA, M; et al. Farmacotecnia. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* [en línea], 2016, (España) 4(3), pp. 1-14 [Consulta: 25 julio 2021]. ISSN 2386-4311. Disponible en: <https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>

GIL, B.M; et al. *Libro Virtual de Formación en Otorrinolaringología* [en línea]. 2ª ed. España: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervico-facial SEORL-PCF, 2012. [Consulta: 15 enero 2021]. Disponible en: https://seorl.net/PDF/Laringe_arbor_traqueobronquial/120 - DISFAGIA Y ASPIRACIÓN.pdf.

GONZÁLEZ, C; et al. Actualización Tumores carcinoides: opciones de tratamiento y estrategia quirúrgica *Cir. Andal* [en línea], 2014, (España) 20(1), pp. 1-8 [Consulta: 15 junio 2021]. Disponible en: <https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2009/2009-vol20-n1-act7.pdf>.

GUINAMA. Vehículos orales para formulación. *Biomédica* [en línea], 2020, (España) 2(5), pp. 1-8 [Consulta: 20 abril 2021]. Disponible en: https://www.guinama.com/documentacion/Catalogo_Vehiculos_Orales_Laboratorios-GUINAMA_digital.pdf.

HUERTA-IGA, F; et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México* [en línea], 2016, (México) 81(4), pp. 208-222. [Consulta: 20 abril 2021] ISSN 03750906. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-S0375090616300350>.

JAIMES-SANTOYO, J; et al. El Citocromo P-450. *Revista del Hospital Juárez de México* [en línea], 2014, (México) 25(4), pp. 250-256. [Consulta: 10 abril 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56772>.

JUÁREZ, H. Uso de fórmulas magistrales en pediatría. *Redalyc*. [en línea], 2016, (México) 32(3), pp. 175-190. [Consulta: 28 enero 2021]. ISSN: 0186-2391. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640329007>

LUNA, R; et al. Fotodegradación de Omeprazol en solución acuosa utilizando TiO₂ como catalizador. *Revista Mexicana de Ingeniería Química* [en línea], 2016, (México) 12(1), pp. 85-95. [Consulta: 25 enero 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmiq/v12n1/v12n1a9.pdf>.

MACHADO MERCADO, E. “Estudio de estabilidad física y química de una preparación líquida extemporánea elaborada a partir de clindamicina cápsulas”. [En línea]. (Trabajo de titulación). Universidad Nacional de Colombia. Barranquilla – Colombia. 2014. pp. 1-114. [Consulta 2021-05-15]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/74934/emilseyolimamachadomercado.2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

MALDONADO, J. “Estudio de estabilidad física y química de una preparación extemporánea elaborada a partir de tabletas de espirolactona, para uso pediátrico”. [En línea]. (Trabajo de titulación). Universidad Nacional de Colombia. Bogotá – Colombia. 2014. pp. 1-86. [Consulta 2021-05-14]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/51331/55313842.2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

MARTÍ, M; & CABRERA, J. Macro- y microcefalia trastornos del crecimiento craneal. *Neurología Pediátrica* [en línea], 2015, (España) 4(2), pp. 185-193. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2019/xxiii08/01/n8-377-385_AlfonsBarrio.pdf.

MERINO, A.B; et al. Esofagitis y gastritis. *Pediatría Integral* [en línea], 2019, (España) 23(8), pp. 377-385. [Consulta: 27 enero 2021]. ISSN 11354542. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2019/xxiii08/01/n8-377-385_AlfonsBarrio.pdf.

MOLERO, R; et al. Utilización terapéutica del omeprazol. *Revista Farm. Hosp.* 2015, (España) 21(5), pp. 243-256. [Consulta: 26 enero 2021] Disponible en: <https://www.yumpu.com/es/document/read/4612783/utilizacion-terapeutica-del-omeprazol-sociedad-espanola-de->

MORENO, J. P; et al. Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico. *Anales de Pediatría Continuada* [en línea], 2016, (España) 11(1), pp. 1–10. [Consulta: 26 enero 2021] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(13\)70112-4](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70112-4)

MOREY, P; et al. “Estabilidad microbiológica y fisicoquímica en la formulación magistral pediátrica”. [En línea] (Trabajo de Titulación). Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, España. 2011. pp 1-45. [Consulta 2021-05-13]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13141215&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=121&ty=36&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v33nEsp.Congreso13141215pdf001.pdf

NARANJO, A. Prevalencia de enfermedades gastrointestinales diagnosticadas por endoscopia en niños atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Metropolitano de Quito en el período de 1 año. [En línea] (Trabajo de Titulación). Universidad San Francisco de Quito, Ecuador, 2016. pp. 1-54. [Consulta 2021-05-11]. Disponible en: <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/376/1/97840.pdf>.

NIETO MEJÍA, Erick Humberto. Estudio de estabilidad física y química de una preparación extemporánea a partir de tabletas de sildenafil citrato [En línea] (Trabajo de titulación). Universidad Nacional de Colombia. Bogotá – Colombia, 2014. pp. 1-111. [Consulta 2021-05-14]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/51507/192575.11-2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

OCHOA, C. Hambre, apetito y saciedad. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición* [en línea], 2014, (Cuba) 24(2), pp. 268-279. [Consulta: 26 enero 2021] ISSN 1561-2929. Disponible en: http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/193/pdf_15.

ORA, D. G. *Gama Ora vehículo para suspensiones orales* [blog]. *Fragron*, 2016. [Consulta: 2021-01-13]. Disponible en: <https://fragron.com/sites/default/files/fragron/iberica/pdf/Gama%20Ora%20Vehiculo%20Suspensiones%20Orales.pdf>

PALOMO, M. G. Farmacotecnia. *Farm Hosp* [en línea], 2016, (España) 4(3), pp. 1–14. [Consulta: 26 enero 2021] Disponible en: <https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>

PROVENZA, N; et al. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral [En línea] (Trabajo de titulación) Universidad de Barcelona, *Facultad de farmacia*, España. 2014. pp. 1-217 [Consulta 2021-04-14]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/283660#page=1>

PUNIN, E; et al. *Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia* [En línea], 2ª ed. España: Astellas Pharma Máster Lin, 2016. [Consulta: 12 enero 2021]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FARMACOTECNIA/AspectosPracticos.pdf>.

RASHED, A; et al. The feasibility of using dose-banded syringes to improve the safety and availability of patient-controlled opioid analgesic infusions in children. *European Journal of Hospital Pharmacy* [en línea], 2014, (EEUU) 21(5), pp. 306-308. [Consulta: 09 junio 2021]. ISSN: 4174-165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174165/>

REMINGTON, G. *Farmacia*. [En línea], 20ª ed. España: Médica Panamericana, 2003. [Consulta: 12 enero 2021]. Disponible en <https://books.google.es/books?id=5SGJ4ezraG4C&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>

RUÍZ, M; et al. Suspensión extemporánea de omeprazol para vía oral. [En línea] (Trabajo de titulación) Universidad de Granada, España. 2015. pp. 1-16. [Consulta 2021-03-14]. Disponible en: https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/2879/2283172_B1.pdf?sequence=1&isAllowed=y

SAE YOON, A; et al. Estabilidad fisicoquímica y microbiológica de la suspensión oral extemporánea de citrato de sildenafil. *Scientia Pharmaceutica* [en línea], 2015, (EEUU) 83(4), pp.659-670. [Consulta: 22 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727739>

SAVARINO, V. Actualización sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol* [En línea], 2017, (EEUU) 37(2), pp. 73-82 [Consulta: 20 mayo 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355558/>

SAVIRA, F; & SUHARSONO, Y. Ficha técnica Omeprazol Normon. *Journal of Chemical Information and Modeling*, [En línea], 2016, (EEUU) 1(01), pp. 1689–1699 [Consulta: 15 mayo 2021]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63710/FichaTecnica_63710.html.pdf

SIMARRO, J. Glosario de enfermería en pacientes críticos [en línea], (Trabajo de titulación) Universidad CEU Cardenal Herrera, España. 2016. pp. 1-213. [Consulta 2021-04-16]. Disponible en: [file:///C:/Users/User/Downloads/manual-81\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/manual-81(1).pdf).

TARNO, M. L. Formulación magistral. (En línea) (Trabajo de Titulación). Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Perú. 2015. pp 1–102. [Consulta 2021-05-13] Disponible en:

http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTI_Octubre_2009/FORMULACION_MAGISTRAL.pdf

VADEMECUM. *Omeprazol* [blog]. Vademecum.Es, 2016. [Consulta: 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-omeprazol-a02bc01>

VÁZQUEZ FERNÁNDEZ, M.E; & CANO PAZOS, M. Vómitos y regurgitaciones, reflujo gastroesofágico y estenosis pilórica. *Pediatría Integral* [en línea], 2015, (España) 19(1), pp. 21-32. [Consulta: 12 mayo 2021]. ISSN 11354542. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix01/03/n1-021-032_MartaVazquez.pdf.

VILLA, L. Omeprazol. *Asociación Española de Pediatría* [en línea], 2016, (España) 2(1), pp. 1-22 [Consulta: 18 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/omeprazol>.

VOLONTÉ, G. y QUIROGA, P. *Análisis farmacéutico* [en línea], 1ª ed. La Plata- Argentina: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP), 2013. [Consulta: 20 enero 2021]. Disponible en: <file:///C:/Users/corporativas-pc/Downloads/85-3-221-1-10-20150331.pdf>

ANEXOS

ANEXO A: PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES.

| | | |
|---|---|--------------------------------|
|  | ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE CUATRO FORMULACIONES MAGISTRALES CON OMEPRAZOL EN SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA, ELABORADAS CON DIFERENTES VEHÍCULOS. | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | PÁGINAS: 1- 19 |
| | | ESTADO: Borrador |

| |
|--|
| <p>ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE CUATRO FORMULACIONES MAGISTRALES CON OMEPRAZOL EN SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA, ELABORADAS CON DIFERENTES VEHÍCULOS</p> <p>LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH.</p> |
|--|

| ELABORADO POR: | REVISADO POR: | APROBADO POR: |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|
| NOMBRES: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte | NOMBRE: Margarita Cárdenas | NOMBRE: John Quispillo |
| FECHA: 01-06-2021 | FECHA: 05-08-2021 | FECHA: 17-12-2021 |

| | | |
|---|--|--------------------------------|
|  | ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE CUATRO FORMULACIONES MAGISTRALES CON OMEPRAZOL EN SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA, ELABORADAS CON DIFERENTES VEHÍCULOS. | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | PÁGINAS: 2-19 |
| | | ESTADO: Borrador |
| OBJETIVO | Instaurar lineamientos básicos para efectuar los análisis de estabilidad de las muestras de formulaciones magistrales de omeprazol en suspensión oral pediátrica elaboradas con diferentes vehículos. | |
| ALCANCE | Este documento aplica a todos los POEs generados para el Laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficinales de la Facultad De Ciencias, ESPOCH. | |
| RESPONSABLE | Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte, investigadoras de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias, ESPOCH. Técnicos y docentes investigadores del laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias, ESPOCH. | |
| DEFINICIONES | <p>Suspensión oral: Son mezclas heterogéneas formadas por polvos sólidos o pequeñas partículas insolubles dispersas en un medio líquido. Deben agitarse antes de su uso para asegurar la homogeneidad del producto y la dosis correcta de principio activo.</p> <p>Omeprazol: Es un fármaco derivado benzimidazólico sustituido, que posee alta potencia además de selectividad en su función de inhibir o disminuir la cantidad de ácido que es producido por el estómago.</p> <p>Ora Sweet: Vehículo utilizado en suspensiones orales, propicio para formulaciones pediátricas, geriátricas u oncológicas por su dosificación y forma de administración en los pacientes que presentan dificultades para la deglución de comprimidos o cápsulas.</p> <p>Ora Plus: Vehículo oral que carece de sabor, utilizado para suspensiones; por la composición que este presenta, es ideal para la preparación de activos con poca solubilidad.</p> <p>Agua conservans: Es un vehículo utilizado en la preparación de fórmulas magistrales más que nada en formas líquidas como jarabes, compuesta por una mezcla de conservantes hidroxibenzoatos.</p> <p>Reflujo gastroesofágico: Comprende el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago y posteriormente a la boca, de forma esporádica. Este es un fenómeno natural que se observa en niños por su fisiológica, pudiendo solucionarse espontáneamente a los 12 o 18 meses</p> | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|----------------|--------|---------------------------|-------|------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|-------|----------------|--------|---------------------------|-------|------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|-------|
| | <p>Agua purificada: Es un líquido transparente, que no posee color, olor o sabor, es empleada para la elaboración de medicamentos que no precisa usar agua para inyectables.</p> <p>Utilaje: Conjunto de instrumentos y herramientas que optimizan la realización de las operaciones de proceso de fabricación, mediante el posicionamiento y sujeción de una pieza o conjunto de piezas a un sistema de referencia, para poder ejecutar operaciones de diversa índole.</p> <p>Materias primas: Elementos indispensables para la elaboración de los medicamentos, contienen una serie de químicos que son necesarios para poder llevar a cabo los procesos que favorecerán a que las personas o pacientes puedan encontrar alivio a las diversas afecciones.</p> <p>Formulación galénica: Ciencias Farmacéuticas que se encarga de la transformación de medicamento y principios activos en medicamentos de fácil administración y que proporcionen una adecuada respuesta terapéutica</p> <p>Acondicionamiento: Es el conjunto de operaciones (incluidos el envase y etiquetado) a que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado.</p> <p>Material de acondicionamiento: Es cualquier material debidamente autorizado que se emplea en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para su transporte o envío.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DESARROLLO | <p>1. Fórmulación:</p> <p>Formulación 1</p> <p>Cada 50 mL contiene:</p> <table data-bbox="877 1388 1404 1646"> <tr><td>Omeprazol.....</td><td>0,20 g</td></tr> <tr><td>Bicarbonato de sodio.....</td><td>4,2 g</td></tr> <tr><td>Goma xantan.....</td><td>12,5 g</td></tr> <tr><td>Sacarina sódica.....</td><td>0,10 g</td></tr> <tr><td>Agua conservans.....</td><td>33 mL</td></tr> </table> <p>Formulación 2</p> <p>Cada 50 mL contiene:</p> <table data-bbox="877 1747 1404 1993"> <tr><td>Omeprazol.....</td><td>0,20 g</td></tr> <tr><td>Bicarbonato de sodio.....</td><td>4,2 g</td></tr> <tr><td>Goma xantan.....</td><td>12,5 g</td></tr> <tr><td>Sacarina sódica.....</td><td>0,10 g</td></tr> <tr><td>Agua purificada.....</td><td>33 mL</td></tr> </table> | Omeprazol..... | 0,20 g | Bicarbonato de sodio..... | 4,2 g | Goma xantan..... | 12,5 g | Sacarina sódica..... | 0,10 g | Agua conservans..... | 33 mL | Omeprazol..... | 0,20 g | Bicarbonato de sodio..... | 4,2 g | Goma xantan..... | 12,5 g | Sacarina sódica..... | 0,10 g | Agua purificada..... | 33 mL |
| Omeprazol..... | 0,20 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bicarbonato de sodio..... | 4,2 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Goma xantan..... | 12,5 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sacarina sódica..... | 0,10 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Agua conservans..... | 33 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Omeprazol..... | 0,20 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bicarbonato de sodio..... | 4,2 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Goma xantan..... | 12,5 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sacarina sódica..... | 0,10 g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Agua purificada..... | 33 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Formulación 3

Cada 60 mL contiene:

| | |
|---------------------------|-------|
| Omeprazol..... | 0,20g |
| Bicarbonato de sodio..... | 4,2 g |
| Goma xantan..... | 12,5g |
| Sacarina sódica..... | 0,10g |
| Ora Sweet..... | 33 mL |

Formulación 4

Cada 60 mL contiene:

| | |
|---------------------------|--------|
| Omeprazol..... | 0,20 g |
| Bicarbonato de sodio..... | 4,2 g |
| Goma xantan..... | 12,5 g |
| Sacarina sódica..... | 0,10 g |
| Ora Plus..... | 33 mL |

2. Materiales y equipos:

- Mandil
- Guantes de nitrilo
- Mascarillas quirúrgicas
- Cofia
- Frascos de 60 mL de vidrio color ámbar, con tapa para envasado y almacenamiento.
- Vidrio reloj
- Probeta de 250 mL
- Probeta de 50
- Probeta de 25 mL
- Espátula
- Mortero con pistilo
- Vasos de precipitación de 100 mL
- Vasos de precipitación de 250 mL
- Vasos de precipitación de 600 mL
- Balón aforado de 250 mL
- Balones aforados de 25 mL
- Balones aforados de 10 mL
- Matraz
- Piseta
- Balanza Analítica HDM

- Agitador Mecánico Thermo SCIENTIFIC
- Etiqueta para identificación de las formulaciones magistrales

3. Desarrollo de la operación

1. Pesar 1,5 g de goma xantan y dispersar lentamente en 148,5 mL de agua.
2. Agitar adecuadamente la mezcla y someterla a calor a una temperatura de 50°C (Fase 1)
3. Dispersar 50,4 g de bicarbonato de sodio en el vehículo a emplear en esa formulación (P/V: Agua purificada, Agua conservans, Ora Plus y Ora Sweet)
4. Añadir 1,2 gramos de sacarina sódica, esta dispersión no queda disuelta, esto debido que supera la concentración de saturación (Fase 2).
5. Pesar 2,4 gramos de omeprazol en un mortero, agregar una pequeña cantidad de la solución (Fase 2) y mezclar completamente (Fase 3).
6. Incorporar la solución (Fase 3) sobre la solución (Fase 1).
7. El proceso completo estará sometido a agitación magnética, dejar la muestra en este proceso durante 30 min.
8. Una vez obtenida la suspensión envasar en los frascos correspondientes.
9. Etiquetar correctamente los envases para evitar inconvenientes en las distintas formulaciones.

4. Acondicionamiento

Trasvasar las suspensiones a los envases de 60ml cada uno rellenar todos los espacios vacíos dentro del recipiente, evitando la formación de burbujas de aire. El tipo de envase utilizado debe ser adecuado y compatible con la preparación que contiene, este debe ser hermético y tener fácil acceso para el consumidor ya que una vez cerrado este debe mantener al producto fresco y útil durante el tiempo de vida determinado.

5. Conservación

Se conserva en un recipiente bien cerrado a dos condiciones de almacenamiento

1. Temperatura ambiente (menor a 30°C)
2. Temperatura de refrigeración (2-8°C)

6. Plazo de validez

| | |
|--|--|
| | En condiciones óptimas de conservación el plazo de validez es de 30 días |
|--|--|

| HISTORIAL DE CAMBIOS | | | | |
|-----------------------------|--------------|--------------------|---|---|
| Rev. | Fecha | Descripción | Responsable | Firma |
| 1 | 2021-12-17 | Cambio de formato | Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |  |
| | | | | |

REFERENCIAS:

ATIENZA, M; et al. SANTOS MD. 2012. Formulación en farmacia pediátrica. [en línea]. 2ª ed. España. Litografía Sevillana. [Consulta: 12 enero 2021]. Disponible en: http://formulacionpediatrica.es/wp-content/uploads/2011/06/07agua_conservans.pdf

BANIASADI S.; KOBARFARD F.; FAHIMI F. “Extemporaneous preparation and stability assessment of omeprazole suspensión in a teaching hospital”. Hospital Irán. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, Vol.3, Issue 4, (2012), (Irán) pp. 418-421.

BORJA J, EVA S. 2016. Recopilación bibliográfica de materiales de envase primario, secundario y terciario, para las formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas. [Trabajo de graduación]. Universidad de El Salvador. San Salvador.

DRUGBANK. Omeprazol, [en línea], 2020. [Consulta: 12 enero 2021]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00338>

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. 2013. Agua para Uso Farmacéutico. USA: Estados Unidos de América por United Book Press, vol.1, p. 300.

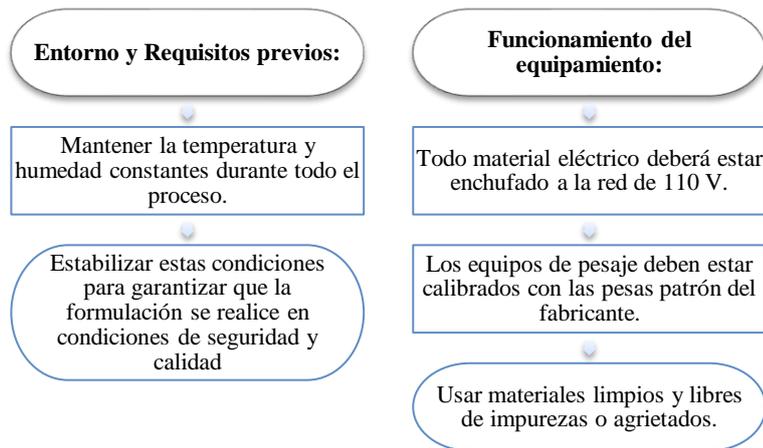
FERNÁNDEZ O, RODRÍGUEZ I, CORDOVÉS Y. 2016. Comparación de los parámetros tecnológicos de una suspensión farmacéutica con variación en las técnicas de preparación. Ciudad de la Habana. *Revista Cubana Farm.*; 36 (1).

TARNO, M. L. Formulación magistral. (En línea) (Trabajo de Titulación). *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, (Lima-Perú) 2011. pp 1–102. [Consulta 2021-05-13] Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTI_Octubre_2009/FORMULACION_MAGISTRAL.pdf

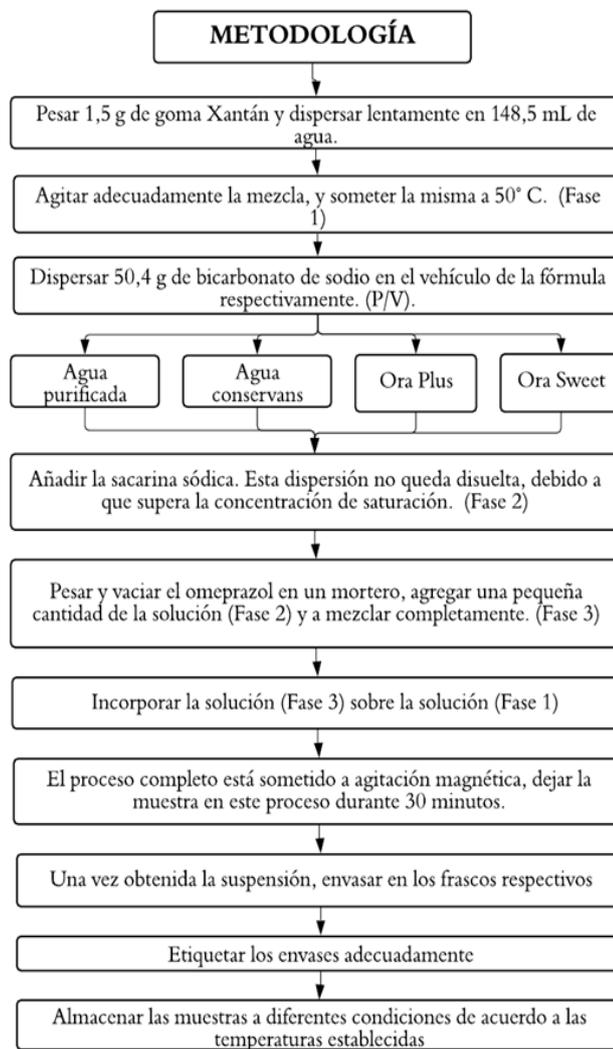
VADEMECUM. Omeprazol., España (2016, December 20). Vademecum.Es; Vidal Vademecum. <https://www.vademecum.es/principios-activos-omeprazol-a02bc01>

ANEXOS

ANEXO 1. FLUJOGRAMA I



ANEXO 2. DIAGRAMA DE PROCEDIMIENTO



ANEXO 3: FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA.

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 8-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Omeprazol | | | |
| Proveedor | Caplin Point | N° de Lote | 021120 |
| N° de registro interno | 63.992 | Fecha de recepción | 30/05/2021 |
| N° de control de calidad | EN-01924 | Fecha de caducidad | Octubre/2023 |
| Cantidad | 40 cajas (30 unidades c/u) | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien receipta y registra |  | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 8-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Goma xantán | | | |
| Proveedor | Botica Bristol | N° de Lote | 11138-66-2 |
| N° de registro interno | N/R | Fecha de recepción | 24/05/2021 |
| N° de control de calidad | - | Fecha de caducidad | Enero/2023 |
| Cantidad | 3,306 lb | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien receipta y registra |  | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 8-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Goma xantan | | | |
| Proveedor | Botica Bristol | N° de Lote | 11138-66-2 |
| N° de registro interno | N/R | Fecha de recepción | 24/05/2021 |
| N° de control de calidad | - | Fecha de caducidad | Enero/2023 |
| Cantidad | 3,306 lb | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien recepta y registra |  | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 9-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Sacarina Sódica | | | |
| Proveedor | Botica Bristol | N° de Lote | 20130901 |
| N° de registro interno | N.R | Fecha de recepción | 24/05/2021 |
| N° de control de calidad | - | Fecha de caducidad | 28/07/2022 |
| Cantidad | 4 oz. | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien recepta y registra |  | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 9-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Bicarbonato de sodio | | | |
| Proveedor | Botica Bristol | N° de Lote | 4300D500 |
| N° de registro interno | N.R | Fecha de recepción | 28/05/2021 |
| N° de control de calidad | E500B654 | Fecha de caducidad | Marzo/2023 |
| Cantidad | 2 Kg | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien recepta y registra |  | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

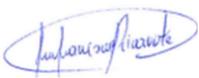
| | | | |
|--|---|---|--|
| | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 9-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Agua Purificada | | | |
| Proveedor | Agua Luz | N° de Lote | HI70436 |
| N° de registro interno | B1217 | Fecha de recepción | 29/05/2021 |
| N° de control de calidad | - | Fecha de caducidad | Enero/2022 |
| Cantidad | 2 L | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien recepta y registra | | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 10-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Agua Conservans | | | |
| Proveedor | La casa del Químico | N° de Lote | |
| N° de registro interno | N.R | Fecha de recepción | 23/05/2021 |
| N° de control de calidad | - | Fecha de caducidad | Diciembre/2022 |
| Cantidad | 2 L | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien recepta y registra | | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

| | | | |
|---|---|---|--|
| | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 10-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Ora Plus | | | |
| Proveedor | La casa del Químico | N° de Lote | |
| N° de registro interno | N.R | Fecha de recepción | 23/05/2021 |
| N° de control de calidad | - | Fecha de caducidad | Diciembre/2021 |
| Cantidad | 2 L | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien recepta y registra | | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 11-19 |
| | | | ELABORADO POR: Josselyn Bernal Ana Francisca Ricaurte |
| Nombre de materia prima (DCI) Ora Sweet | | | |
| Proveedor | Laboratorio Paddock | N° de Lote | 9499977 |
| N° de registro interno | 2203501 | Fecha de recepción | 25/05/2021 |
| N° de control de calidad | 6J3E9 RT F3 | Fecha de caducidad | 30/11/2023 |
| Cantidad | 1,5 L | Nombre y firma de aceptación del titular | |
| Nombre y firma de quien receipta y registra |  | ESTADO | APROBADO |
| OBSERVACIONES: | | | |

ANEXO 4: FICHA DE REGISTRO DE ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES.

| | | | |
|--|--|---|-----------------------------|
|  | REGISTRO DE ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES | | CÓDIGO: POE SO001 01 |
| | | | PÁGINA: 11-19 |
| | | | ESTADO: |
| Nombre: Fórmula magistral de Agua Purificada | | | |
| Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantán, sacarina sódica, Agua Purificada | | | |
| Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica. | | | |
| Registro/Lote: Lote 1 | | | |
| DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL | | | |
| FF: Suspensión Cantidad elaborada: 600 mL Fecha de elaboración: 01/06/2021 | | | |
| DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS | | | |
| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantán | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Agua Purificada | | 33 | mL |
| DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO | | | |
| TIPO: Vidrio color ámbar | N Control: - | Unidades: 12 | |
| PERSONAL ELABORADOR | | | |
| Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte. | | | |
| Técnico Docente: BQF. John Quispillo. | | | |
| CONTROL DE CALIDAD | | | |
| Número de Control: 001 | | | |
| Fecha de Caducidad: 01/07/2021 | | | |
| Datos de dispensación de la fórmula magistral | | | |
| Número de registro del libro recetario: USP 34 | | | |
| Observaciones: | | | |
| Conformidad: SI | | Fecha: 01/07/2021 Firma BQF responsable:   | |



**REGISTRO DE ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES**

CÓDIGO: POE SO001 01

PÁGINA: 12-19

ESTADO:

Nombre: Fórmula magistral de Agua Purificada

Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantan, sacarina sódica, Agua Purificada

Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica.

Registro/Lote: Lote 2

DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

FF: Suspensión

Cantidad elaborada: 600 mL

Fecha de elaboración: 01/06/2021

DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS

| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantan | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Agua Purificada | | 33 | mL |

DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

TIPO: Vidrio color ámbar

N Control: -

Unidades: 12

PERSONAL ELABORADOR

Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte.

Técnico Docente: BQF. John Quispillo.

CONTROL DE CALIDAD

Número de Control: 001

Fecha de Caducidad: 01/07/2021

Datos de dispensación de la fórmula magistral

Número de registro del libro recetario: USP 34

Observaciones:

Conformidad: SI

Fecha: 01/07/2021

Firma BQF responsable:



**REGISTRO DE ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES**

CÓDIGO: POE SO001 01

PÁGINA: 13-19

ESTADO:

Nombre: Fórmula magistral de Agua Conservans

Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantán, sacarina sódica, Agua Purificada

Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica.

Registro/Lote: Lote 1

DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

FF: Suspensión **Cantidad elaborada:** 600 mL **Fecha de elaboración:** 01/06/2021

DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS

| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantán | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Agua Conservans | | 33 | mL |

DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

TIPO: Vidrio color ámbar **N Control:** - **Unidades:** 12

PERSONAL ELABORADOR

Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte.

Técnico Docente: BQF. John Quispillo.

CONTROL DE CALIDAD

Número de Control: 001

Fecha de Caducidad: 01/07/2021

Datos de dispensación de la fórmula magistral

Número de registro del libro recetario: USP 34

Observaciones:

Conformidad: SI

Fecha: 01/07/2021

Firma BQF responsable:



**REGISTRO DE ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES**

CÓDIGO: POE SO001 01

PÁGINA: 14-19

ESTADO:

Nombre: Fórmula magistral de Agua Conservans

Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantan, sacarina sódica, Agua Purificada

Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica.

Registro/Lote: Lote 2

DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

FF: Suspensión

Cantidad elaborada: 600 mL

Fecha de elaboración: 01/06/2021

DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS

| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantan | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Agua Conservans | | 33 | mL |

DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

TIPO: Vidrio color ámbar

N Control: -

Unidades: 12

PERSONAL ELABORADOR

Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte.

Técnico Docente: BQF. John Quispillo.

CONTROL DE CALIDAD

Número de Control: 001

Fecha de Caducidad: 01/07/2021

Datos de dispensación de la fórmula magistral

Número de registro del libro recetario: USP 34

Observaciones:

Conformidad: SI

Fecha: 01/07/2021

Firma BQF responsable:



**REGISTRO DE ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES**

CÓDIGO: POE SO001 01

PÁGINA: 15-19

ESTADO:

Nombre: Fórmula magistral de Ora Plus

Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantan, sacarina sódica, Agua Purificada

Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica.

Registro/Lote: Lote 1

DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

FF: Suspensión **Cantidad elaborada:** 600 mL **Fecha de elaboración:** 01/06/2021

DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS

| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantan | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Ora Plus | | 33 | mL |

DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

TIPO: Vidrio color ámbar

N Control: -

Unidades: 12

PERSONAL ELABORADOR

Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte.

Técnico Docente: BQF. John Quispillo.

CONTROL DE CALIDAD

Número de Control: 001

Fecha de Caducidad: 01/07/2021

Datos de dispensación de la fórmula magistral

Número de registro del libro recetario: USP 34

Observaciones:

Conformidad: SI

Fecha: 01/07/2021

Firma BQF responsable:



**REGISTRO DE ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES**

CÓDIGO: POE SO001 01

PÁGINA: 16-19

ESTADO:

Nombre: Fórmula magistral de Ora Plus

Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantan, sacarina sódica, Agua Purificada

Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica.

Registro/Lote: Lote 2

DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

FF: Suspensión **Cantidad elaborada:** 600 mL **Fecha de elaboración:** 01/06/2021

DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS

| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantan | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Ora Plus | | 33 | mL |

DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

TIPO: Vidrio color ámbar

N Control: -

Unidades: 12

PERSONAL ELABORADOR

Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte.

Técnico Docente: BQF. John Quispillo.

CONTROL DE CALIDAD

Número de Control: 001

Fecha de Caducidad: 01/07/2021

Datos de dispensación de la fórmula magistral

Número de registro del libro recetario: USP 34

Observaciones:

Conformidad: SI

Fecha: 01/07/2021

Firma BQF responsable:



**REGISTRO DE ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES**

CÓDIGO: POE SO001 01

PÁGINA: 17-19

ESTADO:

Nombre: Fórmula magistral de Ora Sweet

Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantan, sacarina sódica, Agua Purificada

Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica.

Registro/Lote: Lote 1

DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

FF: Suspensión **Cantidad elaborada:** 600 mL **Fecha de elaboración:** 01/06/2021

DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS

| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantan | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Ora Sweet | 9499977 | 33 | mL |

DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

TIPO: Vidrio color ámbar

N Control: -

Unidades: 12

PERSONAL ELABORADOR

Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte.

Técnico Docente: BQF. John Quispillo.

CONTROL DE CALIDAD

Número de Control: 001

Fecha de Caducidad: 01/07/2021

Datos de dispensación de la fórmula magistral

Número de registro del libro recetario: USP 34

Observaciones:

Conformidad: SI

Fecha: 01/07/2021

Firma BQF responsable:



**REGISTRO DE ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES**

CÓDIGO: POE SO001 01

PÁGINA: 18-19

ESTADO:

Nombre: Fórmula magistral de Ora Sweet

Composición: Omeprazol, Bicarbonato de sodio, Goma xantan, sacarina sódica, Agua Purificada

Utillaje utilizado: Vaso de precipitación, vidrio reloj, agitador magnético, balanza analítica.

Registro/Lote: Lote 2

DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

FF: Suspensión **Cantidad elaborada:** 600 mL **Fecha de elaboración:** 01/06/2021

DATOS DE LAS MATERIAS PRIMAS

| PRINCIPIOS ACTIVOS/EXCIPIENTES | Número de lote | Cantidad pesada | Unidad |
|--------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Omeprazol | 021120 | 0,20 | g |
| Bicarbonato de sodio | 4300D500 | 4,2 | g |
| Goma xantan | 11138-66-2 | 12,5 | g |
| Sacarina sódica | 20130901 | 0,10 | g |
| Ora Sweet | 9499977 | 33 | mL |

DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

TIPO: Vidrio color ámbar

N Control: -

Unidades: 12

PERSONAL ELABORADOR

Farmacéutico: Josselyn Bernal y Ana Francisca Ricaurte.

Técnico Docente: BQF. John Quispillo.

CONTROL DE CALIDAD

Número de Control: 001

Fecha de Caducidad: 01/07/2021

Datos de dispensación de la fórmula magistral

Número de registro del libro recetario: USP 34

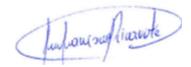
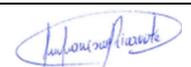
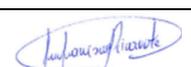
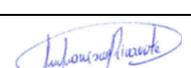
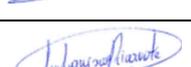
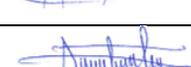
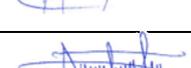
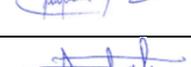
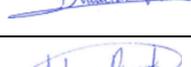
Observaciones:

Conformidad: SI

Fecha: 01/07/2021

Firma BQF responsable:

ANEXO 5: FORMULARIO PARA EL REGISTRO DE ELABORACIÓN Y VENCIMIENTO DEL PRODUCTO.

| FECHA | NOMBRE DEL PRODUCTO | FECHA DE ELABORACIÓN | FECHA DE CADUCIDAD | RESPONSABLE |
|------------|--|----------------------|--------------------|---|
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Agua Purificada (Lote 1) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Agua Purificada (Lote 2) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Agua Conservans (Lote 1) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Agua Conservans (Lote 2) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Ora Plus (Lote 1) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Ora Plus (Lote 2) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Ora Sweet (Lote 1) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |
| 01/07/2021 | Fórmula magistral con Ora Sweet (Lote 2) | 01/06/2021 | 01/07/2021 |  |
| | | | |  |

ANEXO B: ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DE OMEPRAZOL.



Fotografía 1B. Proceso de trituración de las cápsulas de omeprazol.



Fotografía 2B. Proceso de trituración de las cápsulas de omeprazol.



Fotografía 3B. Elaboración de la goma xantán (solución acuosa 1%).



Fotografía 4B. Peso del bicarbonato de sodio para un lote de 500 mL.



Fotografía 5B. Peso de la sacarina sódica para un lote de 500 mL.



Fotografía 6B. Adición del Vehículo oral



Fotografía 7B. Agitación magnética de la F1 (Agua purificada).



Fotografía 8B. Agitación magnética de la F3 (Ora Plus).



Fotografía 9B. Agitación magnética de la F4 (Ora Sweet).



Fotografía 10B. Goma xantán solución acuosa al 1%.

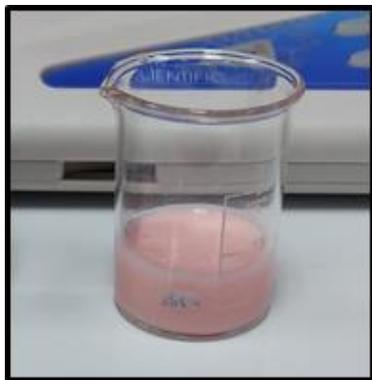
ANEXO C: ANÁLISIS FÍSICO DE LAS SUSPENSIONES. DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.



Fotografía 1C: Formulación 2 (Lote 1).



Fotografía 2C: Formulación 4 (Lote 1).



Fotografía 3C: Formulación 3 (Lote 1).



Fotografía 4C: Determinación del pH de la F3 (Lote 1).

ANEXO D: DATOS DE LA ESTABILIDAD FÍSICA PARA LAS FORMULACIONES MAGISTRALES DE OMEPRAZOL.

Tabla 1D: Datos de estabilidad física de F1, almacenada a temperatura de refrigeración (2 - 8°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|--------|---------|-----------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Blanco | Cítrico | Agridulce | 7,56 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Agridulce | 7,55 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Blanco | Cítrico | Agridulce | 7,60 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Agridulce | 7,60 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,64 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,63 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,85 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,88 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,00 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,01 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,04 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,04 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,24 | Ausente |
| | 2 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,25 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,11 | Ausente |
| | 2 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,10 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,15 | Ausente |
| | 2 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,16 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,25 | Ausente |
| | 2 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,28 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,48 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,47 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 2D: Datos de estabilidad física para la Formulación 1, elaborada con Agua Purificada, almacenada a temperatura ambiente (< 30°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|-----------------|---------|-------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,57 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,58 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,99 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,98 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,07 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,06 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,18 | Ausente |
| | 2 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,19 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,22 | Ausente |
| | 2 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,20 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,28 | Ausente |
| | 2 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,26 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,31 | Ausente |
| | 2 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,30 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,39 | Ausente |
| | 2 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,39 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,40 | Ausente |
| | 2 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,39 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,45 | Ausente |
| | 2 | Blanco grisáceo | Cítrico | Dulce | 8,48 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,50 | Ausente |
| | 2 | Beige | Cítrico | Dulce | 8,51 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 3D: Datos de estabilidad física para la Formulación 2 elaborada con Agua Conservans, almacenada a temperatura de refrigeración (2-8°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|--------|---------|-------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,91 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,92 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,96 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,95 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,98 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,96 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,04 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,03 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,05 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,04 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,06 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,06 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,15 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,13 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,25 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,23 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,31 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,30 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,41 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,41 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,49 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,48 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 4D: Datos de estabilidad física para la Formulación 2 elaborada con Agua Conservans, almacenada a temperatura ambiente (< 30°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|--------|---------|-------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7,92 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 7.90 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,09 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8.07 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,14 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8.13 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,17 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8.17 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,17 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8.15 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,22 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8.20 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8,24 | Ausente |
| | 2 | Blanco | Cítrico | Dulce | 8.23 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,27 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8.26 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,27 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8.25 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,35 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,34 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,45 | Ausente |
| | 2 | Crema | Cítrico | Dulce | 8,50 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 5D: Datos de estabilidad física para la Formulación 3 elaborada con Ora Plus, almacenada a temperatura de refrigeración (2 - 8°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|--------|---------|-----------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Rosado | Cítrico | Dulce | 7,56 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Dulce | 7,55 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Rosado | Cítrico | Dulce | 7,67 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Dulce | 7,65 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Rosado | Cítrico | Dulce | 7,76 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Dulce | 7,75 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,81 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,79 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,93 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,92 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,98 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,95 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,00 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,99 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,02 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,02 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,07 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,06 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,11 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,14 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,40 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 8,44 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 6D: Datos de estabilidad física para la Formulación 3 elaborada con Ora Plus, almacenada a temperatura ambiente (< 30°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|------------|---------|-----------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,58 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,57 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,63 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,62 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,66 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,65 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,72 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,70 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,86 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,85 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,95 | Ausente |
| | 2 | Rosado | Cítrico | Agridulce | 7,95 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Salmón | Dulce | Agridulce | 8,00 | Ausente |
| | 2 | Salmón | Dulce | Agridulce | 7,98 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Salmón | Dulce | Dulce | 8,04 | Ausente |
| | 2 | Salmón | Dulce | Dulce | 8,03 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Salmón | Dulce | Dulce | 8,12 | Ausente |
| | 2 | Salmón | Dulce | Dulce | 8,10 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Salmón | Dulce | Dulce | 8,22 | Ausente |
| | 2 | Salmón | Dulce | Dulce | 8,25 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Anaranjado | Dulce | Amargo | 8,47 | Ausente |
| | 2 | Anaranjado | Dulce | Amargo | 8,48 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 7D: Datos de estabilidad física para la Formulación 4, elaborada con Ora Sweet, almacenada a temperatura de refrigeración (2 - 8°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|----------|-------|--------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Miel | Dulce | Amargo | 7,83 | Ausente |
| | 2 | Miel | Dulce | Amargo | 7,82 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Miel | Dulce | Amargo | 7,87 | Ausente |
| | 2 | Miel | Dulce | Amargo | 7,87 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Miel | Dulce | Amargo | 7,91 | Ausente |
| | 2 | Miel | Dulce | Amargo | 7,90 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Miel | Dulce | Amargo | 7,84 | Ausente |
| | 2 | Miel | Dulce | Amargo | 7,85 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Miel | Dulce | Amargo | 7,74 | Ausente |
| | 2 | Miel | Dulce | Amargo | 7,75 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,70 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,71 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,65 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,64 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,62 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,61 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,57 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,55 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,21 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,25 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,51 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,55 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 8D: Datos de estabilidad física para la Formulación 4, elaborada con Ora Sweet, almacenada a temperatura ambiente (< 30°C).

| Tiempo de muestreo | Lote | Color | Olor | Sabor | pH | Partículas extrañas |
|--------------------|------|----------|---------|--------|------|---------------------|
| Día 0 | 1 | Miel | Cítrico | Dulce | 7,85 | Ausente |
| | 2 | Miel | Cítrico | Dulce | 7,83 | Ausente |
| Día 3 | 1 | Miel | Cítrico | Dulce | 7,84 | Ausente |
| | 2 | Miel | Cítrico | Dulce | 7,82 | Ausente |
| Día 6 | 1 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,84 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,82 | Ausente |
| Día 9 | 1 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,80 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,79 | Ausente |
| Día 12 | 1 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,75 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,74 | Ausente |
| Día 15 | 1 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,70 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,71 | Ausente |
| Día 18 | 1 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,61 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Cítrico | Amargo | 7,60 | Ausente |
| Día 21 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,58 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,58 | Ausente |
| Día 24 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,53 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,55 | Ausente |
| Día 27 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,51 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,50 | Ausente |
| Día 30 | 1 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,43 | Ausente |
| | 2 | Caramelo | Dulce | Amargo | 7,44 | Ausente |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

ANEXO E: ANÁLISIS QUÍMICO DE CUATRO FORMULACIONES MAGISTRALES DE OMEPRAZOL CON DIFERENTES VEHÍCULOS ORALES.



Fotografía 1E Preparación de Solución A (Fosfato monobásico de sodio 50 mM)



Fotografía 2E Preparación del Acetonitrilo y Solución A (25:75)



Fotografía 3E Determinación del pH de la fase móvil: Acetonitrilo y Solución A (25:75).



Fotografía 4E Desgasificación de la fase móvil.

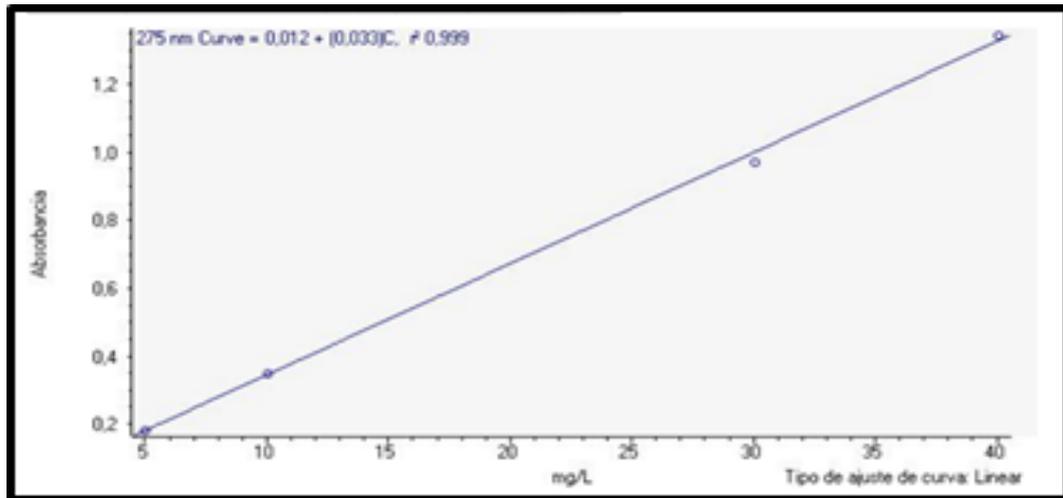


Fotografía 5E. Sonicación de la fase móvil.



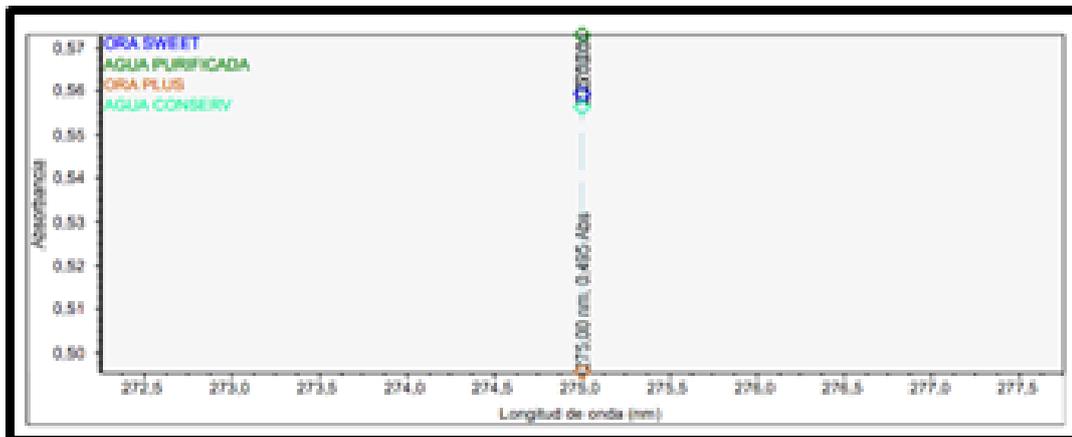
Fotografía 6E. Preparación de la solución madre estándar.

ANEXO F: ANÁLISIS DE LA CONCENTRACIÓN DE OMEPRAZOL ESTÁNDAR POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE.



Gráfica 1F: Curva de calibración de omeprazol estándar por espectrofotometría UV-visible.

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.



Gráfica 2F: Absorbancias de las formulaciones magistrales de omeprazol.

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

ANEXO G: ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LAS FORMULACIONES MAGISTRALES DE OMEPRAZOL CON DIFERENTES VEHÍCULOS ORALES.



Fotografía 1G Preparación de las cajas con agares.



Fotografía 2G Preparación de cajas petri con Agar MacConkey.



Fotografía 3G Dejar solidificar el agar.



Fotografía 4G Dejar solidificar el Agar Sabouraud Dextrosa en un ambiente estéril.



Fotografía 6G Recuento de aerobios mesófilos (15 días).



Fotografía 7G Recuento de aerobios mesófilos (30 días).



Fotografía 8G Recuento de hongos filamentosos y levaduras (15 días).



Fotografía 9G Recuento de hongos filamentosos y levaduras (30 días).



Fotografía 10G Recuento de coliformes: *Escherichia coli* (15 días).



Fotografía 11G Recuento de coliformes: *Escherichia coli* (30 días).

ANEXO H: RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS DE LOS 15 Y 30 DÍAS.

Tabla 1H: Datos del análisis de estabilidad microbiológica de las fórmulas magistrales de Omeprazol, almacenadas a temperatura ambiente (< 30°C).

| Tiempo de muestreo | Vehículo oral | Dilución | Microorganismos aerobios | Hongos filamentosos y levaduras | Coliformes: <i>Escherichia coli</i> | |
|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------|
| 15 días | Agua Purificada | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | Agua Conservans | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | Ora Plus | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | Ora Sweet | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | 30 días | Agua Purificada | 1 | 1 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| | | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| | | Agua Conservans | 1 | 4 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| | | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| Ora Plus | | 1 | 3 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| Ora Sweet | | 1 | 1 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.

Tabla 2H: Datos del análisis de estabilidad microbiológica de las fórmulas magistrales de Omeprazol, almacenada a temperatura de refrigeración (2 - 8°C).

| Tiempo de muestreo | Vehículo oral | Dilución | Microorganismos aerobios | Hongos filamentosos y levaduras | Coliformes: <i>Escherichia coli</i> | |
|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------|
| 15 días | Agua Purificada | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | Agua Conservans | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | Ora Plus | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | Ora Sweet | 1 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | 30 días | Agua Purificada | 1 | 1 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| | | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| | | Agua Conservans | 1 | 2 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| | | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente |
| Ora Plus | | 1 | 1 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| Ora Sweet | | 1 | 1 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |
| | | 2 | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | Ausente | |

Elaborado por: Bernal, Josselyn; Ricaurte, Ana, 2021.



esPOCH

Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje

**UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y
DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 26 / 04 / 2022

| |
|--|
| INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S) |
| Nombres – Apellidos: <i>Josselyn Estefania Bernal Rivera</i> <i>Ana Francisca Ricaurte Neira</i> |
| INFORMACIÓN INSTITUCIONAL |
| Facultad: <i>Ciencias</i> |
| Carrera: <i>Bioquímica y Farmacia</i> |
| Título a optar: <i>Bioquímica Farmacéutica</i> |
| f. Analista de Biblioteca responsable: <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i> |

LEONARDO
FABIO MEDINA
NUSTE

Firmado digitalmente por LEONARDO
FABIO MEDINA NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN): c=EC,
o=BANCO CENTRAL DEL ECUADOR,
ou=ENTIDAD DE CERTIFICACION DE
INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO,
serialNumber=0000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2022.04.26 13:15:07 -05'00'



0732-DBRA-UTP-2022