



Universidad Nacional  
**SAN LUIS GONZAGA**



## **Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional**

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD



CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

**Estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-2022**

Presentado por:

**RAMIREZ HUALLCCA, PILAR ELIZABETH**

De la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**. El resultado obtenido es **15%** por el cual se otorga el calificativo de:

**APROBADO**, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Ica, 19 de Agosto de 2024

  
.....  
Dra. JOSEFA BERTHA PARI OLARTE  
DIRECTORA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"**

**VICERRECTORADO DE INVESTIGACION**

**Facultad de Farmacia y Bioquímica**



Estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-2022

**Línea de Investigación:  
Salud Pública y Conservación del Medio Ambiente**

**AUTOR**

**BACH: PILAR ELIZABETH RAMIREZ HUALLCCA**

**ICA-PERU**

**2024**

**DEDICATORIA:**

En primer lugar, a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado vida y sabiduría.

A mis padres; Luis y Pilar, por brindarme su apoyo incondicional, en mi formación profesional y personal. a ustedes dedico con mucha admiración el presente trabajo de investigación

A mis hermanos Gustavo y Ricardo por su apoyo constante que supieron brindarme, día a día en el transcurso de mi carrera profesional. A mis sobrinas por ser el motor y motivo para ser un ejemplo personal y profesional para ellas.

Este logro es para ustedes que son mi familia esperando que los haga felices y los haga sentir orgullosos.

#### **AGRADECIMIENTO:**

A mi alma mater Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica, la escuela profesional de farmacia y bioquímica que me brindaron los conocimientos para mi formación profesional.

A mis asesoras: Dra. María Dolores Rocío Bendezú Acevedo y Dra. María Celinda Ocaña Pacheco Por la orientación, el tiempo y la paciencia brindada para el desarrollo de la siguiente tesis.

A mis docentes, en particular al Dr. Felipe Artemio Surco Laos y al Blgo. Luis Cartagena Siguas por todo el apoyo que me han brindado.

Ha sido un viaje largo y desafiante, pero gracias a ustedes, he logrado alcanzar este importante hito en mi vida académica.

## ÍNDICE

Índice de tablas	v
Índice de figuras	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
I. Introducción	9
II. Estrategia metodológica	28
2.1.1. Tipo de Investigación	28
2.1.2. Nivel de Investigación	28
2.1.3. Diseño de Investigación	28
2.2. Lugar de Investigación	28
2.3. Hipótesis y variables	29
2.3.1. Hipótesis	29
2.3.2. Variables	29
2.4. Población, muestra y muestreo	30
2.5. Métodos, Técnicas y procedimiento de recolección de muestras	30
2.6. Técnicas y procesamiento de información	36
2.7. Técnicas de procesamiento, análisis e interpretación	36
2.8. Aspectos éticos	37
III. Resultados	38
IV. Discusión	43
V. Conclusiones	46
VI. Recomendaciones	47
VII. Referencias bibliográficas	48
VIII. Anexos	53

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de Niveles Aceptables de Estabilidad	23
Tabla 2. Información general de las cápsulas de liberación controlada	30
Tabla 3. Composición omeprazol 2 mg/mL suspensión oral	31
Tabla 4. Características físicas de las suspensiones de omeprazol al 2mg/mL al momento de la preparación	38
Tabla 5. Estabilidad física de las preparaciones magistrales de omeprazol 2mg/mL conservados a temperatura ambiente	39
Tabla 6. Estabilidad física de las preparaciones magistrales de omeprazol 2mg/mL conservadas a temperatura 2 - 8 °C	40
Tabla 7. Estabilidad microbiológica de las fórmulas magistrales de Omeprazol almacenada a temperatura ambiente y de refrigeración (2 - 8°C).	41
Tabla 8. Estabilidad química de las fórmulas magistrales de Omeprazol, almacenada a temperatura ambiente y de refrigeración (2 – 8 °C).	42

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular del omeprazol	17
Figura 2. Formas farmacéuticas	20
Figura 3. Suspensión y sus fases	20
Figura 4. Caja térmica aislante	21
Figura 5. Paquete refrigerante	22
Figura 6. Dataloggers de temperatura	22
Figura 7. Equipo de HPLC	25
Figura 8. Registro de temperatura del Datalogger durante todo el estudio	39
Figura 9. Gráfico de degradación del principio activo en el tiempo	42
Figura 10. Preparación de omeprazol de 20mg/5mL suspensión oral y acondicionamiento, en el HNERM de Lima – Perú, 2022	53
Figura 11. Caja acondicionada para el transporte de muestras y equipo de control	54
Figura 12. Análisis organoléptico	55
Figura 13. Determinación del pH del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad física	55
Figura 14. Lectura de las áreas, para determinar las concentraciones del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad química.	56
Figura 15. Pesado de agares	57
Figura 16. Preparación de los medios de cultivo	57
Figura 17. Homogenización de medios de cultivo	58
Figura 18. Medios de cultivo en Autoclave	58
Figura 19. Preparación de las placas con agar, para el análisis de la estabilidad microbiológica	59
Figura 20. Siembra en superficie	60
Figura 21. Recuento total de microorganismos aerobios	59
Figura 22. Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	60
Figura 23. Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	61
Figura 24. Cromatograma de estándar de omeprazol.	62
Figura 25. Cromatograma de omeprazol suspensión a temperatura ambiente.	63
Figura 26. Cromatograma de omeprazol suspensión refrigerado.	64

## RESUMEN

La necesidad de la población pediátrica y algunos otros pacientes con dificultades para tragar medicamentos como comprimidos o cápsulas y la inestabilidad de numerosos principios activos de pobre solubilidad, ha llevado a muchos servicios de farmacias de centros hospitalarios a realizar ensayos de desarrollo y/o adaptación del medicamento en suspensiones extemporáneas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la estabilidad de la suspensión de omeprazol 2mg/ml conservado a temperatura ambiente y a refrigeración entre 2 - 8 °C. La suspensión fue preparada en el área de farmacotecnia del hospital Edgardo Rebagliati Martins a partir de comprimidos de omeprazol de 20 mg y solución de bicarbonato de sodio a 8.4%, luego fueron trasladadas a las instalaciones de la facultad de Farmacia de la Universidad San Luis Gonzaga donde se realizaron los ensayos respectivos. Se evaluó la estabilidad física mediante las características organolépticas, la estabilidad química por la cuantificación del principio activo por HPLC y la estabilidad microbiológica por cuantificación de microorganismos indicadores, de acuerdo a los requisitos de la USP 41. Los resultados mostraron que la suspensión de omeprazol conservada a temperatura ambiente muestra estabilidad física y química solo durante 7 días, mostrando luego una rápida degradación; mientras que la suspensión conservada a temperatura de refrigeración entre 2 - 8°C, muestra estabilidad física y química hasta los 14 días, luego de lo cual presenta una degradación. Por lo tanto, se concluye que el tiempo de vida útil de las suspensiones de omeprazol 2mg/mL conservados a temperatura ambiente y refrigeración es de 7 y 14 días respectivamente.

Palabras claves: Omeprazol, suspensión extemporánea, estabilidad, tiempo de vida.

## ABSTRACT

The need of the pediatric population and some other patients with difficulties swallowing medications such as tablets or capsules and the instability of numerous active ingredients with poor solubility, has led many hospital pharmacy services to carry out development and/or adaptation trials of the medication. In extemporaneous suspensions. The objective of this work was to study the stability of the suspension of omeprazole 2 mg/ml stored at room temperature and refrigerated between 2 - 8 °C. The suspension was prepared in the pharmacotechnics area of the Edgardo Rebagliati Martins hospital from 20 mg omeprazole tablets and 8.4% sodium bicarbonate solution, then they were transferred to the facilities of the Faculty of Pharmacy of the San Luis Gonzaga University where the respective tests were carried out. The physical stability was evaluated through the organoleptic characteristics, the chemical stability by the quantification of the active ingredient by HPLC and the microbiological stability by quantification of indicator microorganisms, according to the requirements of USP 41. The results showed that the omeprazole suspension preserved at room temperature shows physical and chemical stability only for 7 days, then showing rapid degradation; while the suspension preserved at refrigeration temperature between 2 - 8°C, shows physical and chemical stability up to 14 days, after which it shows degradation. Therefore, it is concluded that the shelf life of omeprazole 2mg/mL solutions stored at room temperature and refrigerated is 7 and 14 days, respectively.

Keywords: Omeprazole, extemporaneous suspension, stability, life time

## I. INTRODUCCIÓN

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), del Seguro Social de Salud (EsSalud), creado en febrero de 1958, fue categorizado en el año 2019, en el tercer nivel de atención 2, que comprende a los institutos especializados por el Ministerio de Salud (MINSA), alcanzando la máxima categoría como establecimiento de salud del país, por su alto nivel de especialización y capacidad resolutive en enfermedades de alta complejidad, recalcando y reconociendo al personal médico y el equipamiento tecnológico, conforme a la Norma Técnica de Salud N°021-MINSA-DGSPN.03 sobre las “Categorías de Establecimientos del Sector Salud” (1).

Este nosocomio cumple con los reglamentos y normas técnicas en relación al personal asistencial, infraestructura, equipamiento, sistemas de saneamiento y control de riesgos, entre otros aspectos; lo que ha permitido dicha certificación, además, Tiene una Unidad Productora de Servicios de Salud (UPSS); también cuenta con 93 servicios médicos especializados; 115 consultorios externos; 1600 camas en hospitalización, cuidados intensivos y emergencia. También, realiza más de 60 mil consultas al mes y tiene 1,100 médicos, debidamente capacitados para resolver enfermedades complejas. Es actualmente uno de los más importantes complejos hospitalarios de la seguridad social del país. Este hospital cumple un rol fundamental en la formación de nuevos profesionales especialistas en las áreas a quienes capacita asiduamente, en investigación e innovación tecnológica, convirtiéndose en uno de los mejores centros para la adquisición de conocimientos sobre los avances e investigación médica en nuestro país y en Latinoamérica. (1, 2).

El Departamento de Farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del Seguro Social de Salud (EsSalud) es atendido por profesionales químicos farmacéuticos, este cuenta con el servicio de farmacia de hospitalización y farmacia de consulta externa (3); además, se debe indicar que el departamento cuenta con el área de Farmacotecnia, la cual desarrolla la importante labor de transformar los insumos para obtener un medicamento adaptado a las

condiciones adecuadas y necesarias para los pacientes, como es el caso del omeprazol, principio activo de baja solubilidad comercializado desde hace muchos años y sin embargo no existe formulaciones para pediatría, ya que un niño no podría tragar un comprimido o una cápsula por sus propias condiciones fisiológicas, por lo que es necesario preparar suspensiones que permitan adecuar la dosificación y la forma de administración a esta población. Por otra parte, la seguridad y estabilidad de los preparados no está garantizada, de ahí la inquietud de realizar la presente investigación que tuvo como objetivo evaluar la Estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/ml suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (4,5)

### **1.1. Descripción de la realidad problemática.**

En las farmacias a nivel hospitalario suelen prepararse muchas fórmulas magistrales que permiten asociar y dosificar adecuadamente diversos principios activos haciéndolos asequibles para la administración en niños y algunos casos especiales de enfermos, para los cuales no existe la dosificación y/o forma de presentación farmacéutica idónea. Comúnmente las formulaciones magistrales son muy fáciles de administrar y poseen más flexibilidad para su dosificación. Cada formulación debe contener excipientes que permitan asegurar la estabilidad fisicoquímica de las preparaciones. Sin embargo, la estabilidad de las fórmulas magistrales en general no está establecida, ni regulada debido a la variabilidad de la concentración del principio activo, la heterogeneidad de los excipientes usados y las condiciones de conservación de los productos preparados, por lo tanto, determinar la vida útil de los fármacos formulados es un tema que se debe establecer en cada caso en particular (6).

El omeprazol en forma de suspensión no se encuentra en el mercado peruano debido a la inestabilidad del principio activo, por lo que, la prescripción a grupos especiales de pacientes y la población pediátrica requieren una preparación magistral que permita una adecuada administración y dosificación de la misma; así como, una investigación que nos lleve a establecer la estabilidad fisicoquímica y microbiológica que garantice la seguridad del medicamento y por ende del paciente.

### **1.2. Formulación del Problema**

#### **Problema General**

¿Cuál será el grado de estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/ml suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022.?

### **Problemas Específicos.**

- ¿Cuál es la estabilidad física de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-2022.?
- ¿Cuál es la estabilidad química de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-2022.?
- ¿Cuál es la estabilidad microbiológica de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-2022.?

### **1.3. Antecedentes de la Investigación**

Habiendo procedido a realizar la búsqueda y revisión bibliográfica podemos mencionar los siguientes antecedentes.

#### **Internacionales:**

- Boscolo et al (2020) estudiaron la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de las formulaciones orales líquidas de omeprazol, para uso pediátrico en Buenos Aires. Para ello prepararon suspensiones líquidas orales de 2 mg / mL usando gránulos de omeprazol triturados (formulación A), omeprazol puro (formulación B) con un vehículo completo que incluía agentes humectantes, suspensores, edulcorantes, antioxidantes y aromatizantes. Las muestras fueron almacenadas a una temperatura de 4°C y 25°C, asimismo se analizaron por triplicado, usando micro-HPLC. Sus resultados arrojaron que la formulación A, en condiciones de refrigeración de 4°C durante al menos 150 días, se mantuvo fisicoquímica y microbiológicamente estable, mientras que a una temperatura de 25 °C solo mostró estabilidad durante 14 días. Por su parte la formulación B, en condiciones de refrigeración de 4°C al menos durante 90 días, se mantuvo fisicoquímica y microbiológicamente estable; no obstante, no se recomienda almacenar a 25°C durante más de 1 día. Ante ello concluyeron, que tanto la formulación A y B, se pueden almacenar durante al menos 150 y 90 días, respectivamente, en condiciones de refrigeración. En tanto, la formulación A se puede almacenar a temperatura ambiente por 14 días. Por lo cual, ambas formulaciones son perfectamente adecuadas para pacientes pediátricos (7).
- Nicolás et al (2019) evaluaron la estabilidad fisicoquímica y las características organolépticas de dos formulaciones líquidas de omeprazol elaboradas en el servicio de farmacia de un hospital terciario de Murcia. Para la formulación 1, Elaboraron a partir de la sal monohidrato de omeprazol, utilizando como excipientes: jarabe simple, mezcla de

conservantes y agua purificada; en el caso de la formulación 2, Elaboraron a partir de cápsulas de omeprazol usando bicarbonato 1M como excipiente. Asimismo, se establecieron condiciones de refrigeración, protección lumínica en un período de estudio de 30 días; como indicador fisicoquímico, se seleccionó el pH, para lo cual emplearon un medidor de pH, Mettler Toledo SevenM, además los autores evaluaron el color, olor, sabor y homogeneidad de las formulaciones. Los resultados demostraron, que el pH se mantuvo estable durante el período de estudio, para la formulación 1 reportaron muestra 1 ( $8.476 \pm 0.012$ ), muestra 2 ( $8.544 \pm 0.01$ ) y muestra 3 ( $8.547 \pm 0.018$ ); en tanto para la formulación 2 muestra 1 ( $6.777 \pm 0.026$ ), muestra 2 ( $6.373 \pm 0.005$ ) y muestra 3 ( $6.382 \pm 0.003$ ). En cuanto a la homogeneidad, fue estable para ambas formulaciones; sin embargo, las características organolépticas fluctuaron significativamente durante los 30 días, presentando la formulación 1, un cambio de color de ámbar opaco a marrón oscuro, el olor evolucionó de dulce a metálico y el sabor agridulce permaneció estable. Por su parte en la formulación 2, el sabor cambió de muy amargo a salado, mientras que permanecieron inalterados el color blanco opaco y el desagradable olor metálico. De modo que concluyeron que, aunque en ambas formulaciones el pH se mantuvo estable, la formulación 2, fue la fórmula preferencial del estudio (8).

- Makeen et al (2018), evaluaron la estabilidad y determinaron la vida útil de la suspensión oral extemporánea de omeprazol usada con frecuencia en un hospital de Arabia Saudita. Para preparar la suspensión de 2 mg / ml utilizaron 10 cápsulas de omeprazol (20 mg) en un mortero y molieron con 1g de metilcelulosa y luego agitaron la solución de bicarbonato de sodio (8,4%) e hicieron un volumen hasta 100 ml con la misma solución, la cual fue embotellada y etiquetada. Las preparaciones se conservaron en pequeños recipientes a temperatura ambiente ( $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y en refrigeración ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); la extracción de muestras la realizaron a intervalos de 0, 7, 14, 21, 28 días, las cuales examinaron para detectar cambios físicos y el contenido de omeprazol se analizó espectrofotométricamente, para lo cual calcularon el porcentaje de degradación o estabilidad para cada preparación y extrapolaron los datos para obtener la vida útil. Los resultados indicaron que la vida útil de la suspensión oral de omeprazol (t 90%), preparada extemporáneamente, fue de 32 días a temperatura ambiente ( $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y 54 días en refrigerador ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Concluyeron, que la preparación mantiene estabilidad hasta el 90% del valor inicial en ambas condiciones de almacenamiento, aunque la velocidad de descomposición es lenta en el refrigerador en comparación con la temperatura ambiente y, por lo tanto, recomiendan que estas preparaciones extemporáneas se almacenen en un lugar fresco entre  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de forma que se puedan utilizar de manera segura hasta por un mes incluso cuando están almacenadas a temperatura ambiente (9).

- Milić et al, (2017) determinaron la estabilidad física y química de tres formulaciones de suspensión oral de omeprazol pediátrico de 2mg/mL, a partir de cápsulas de omeprazol disponibles en el mercado. De modo, se prepararon tres formulaciones diferentes, las cuales fueron almacenadas en condiciones de refrigeración (2-8 °C) y a temperatura ambiente durante 30 días. Las muestras fueron evaluadas visualmente para comprobar su homogeneidad y aspecto, midieron el pH, el contenido de omeprazol y conservantes lo determinaron por el método de cromatografía líquida. Los resultados obtenidos demostraron que las muestras F2 y F3 retuvieron más del 95% del contenido inicial de omeprazol cuando se almacenaron refrigeradas (2-8 °C) durante el periodo de 30 días, mientras que la muestra F1 almacenada a temperatura ambiente controlada, dio lugar a importantes pérdidas significativas de omeprazol, conservando el 35 al 61% del contenido declarado durante el tiempo de estudio. Por lo cual concluyeron, que el vehículo compuesto extemporáneamente por: goma xantana 0,3%, bicarbonato sódico 8%, solución de hidroxibenzoato compuesto APF 1% y agua purificada al 100% podría tener un potencial significativo en el desarrollo de un líquido oral de omeprazol adecuado para uso pediátrico, esta formulación puede considerarse estable durante 30 días si se almacena en un frasco de vidrio ámbar, refrigerado a 2-8°C, motivado al potencial específico como alternativa viable a las cápsulas disponibles en el mercado cuando esa forma de dosificación resulta no adecuada (10).
- Gautam (2017) estudió en Austin, la estabilidad física, química y microbiológica del omeprazol durante un período de 90 días, tras la composición en suspensión oral utilizando Humco's Flavor Sweet SFTM para determinar la fecha de caducidad. Evaluó dos concentraciones nivel alto (4 mg/mL de omeprazol) y bajo (1 mg/mL de omeprazol), en dos condiciones de almacenamiento: frío controlado (2 - 8 °C) y temperatura ambiente (25 °C y 60% HR). Como parte de las pruebas físicas, observó el aspecto visual, olor, midió el pH y la densidad. Las pruebas químicas identificaron la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo y las microbiológicas incluyeron el recuento total de microbios aerobios, levaduras y mohos y la detección de *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Los resultados evidenciaron que ambas concentraciones de omeprazol (1 mg/mL y 4 mg/mL) almacenados a temperatura fría controlada fueron estables en términos físicos, densidad, pH y en las pruebas químicas; además no observó ningún cambio de aspecto ni de propiedades organolépticas. Sin embargo, las muestras colocadas a temperatura ambiente presentaron cambios de color después de siete días, intensificándose el color a medida que avanzaba el tiempo; además, presentaron una tendencia a degradarse más rápidamente, con un 11,9% y un 75,9% de la concentración inicial restante en el día 90. En cuanto a las pruebas microbiológicas no se mostraron crecimiento de organismos en las muestras refrigeradas, debido a que las muestras de temperatura ambiente después del

séptimo día no cumplían las especificaciones no se realizó el microanálisis de esas muestras en el día 90. Con base a ello concluyó, que el almacenamiento refrigerado es necesario para las suspensiones de omeprazol utilizadas durante más de siete días, por cuanto las suspensiones orales compuestas en Humco's Flavor Sweet Sugar Free™ en condiciones de refrigeración tuvieron una excelente estabilidad en términos de sus atributos físicos, químicos y microbiológicos, demostrado tener una fecha de caducidad de al menos 90 días en condiciones de refrigeración controlada (2-8°C) (11).

#### **Nacionales:**

- Mejía (2016) evaluó la estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 20mg/5mL suspensión oral, bajo dos condiciones de temperatura (ambiente y  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ); durante 30 días, mediante parámetros físicos (pH, color, olor, sabor y ausencia de partículas extrañas), químicos (cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución) y microbiológicos; empleó tres lotes de 500 ml de omeprazol 20mg/5mL suspensión oral, de acuerdo a las fórmulas más recientes elaboradas en el laboratorio Maspharma de Ayacucho. Los resultados arrojaron que para el periodo comprendido entre siete y 24 días, tanto el olor, como sabor, pH y ausencia de partículas extrañas cumplieron con las especificaciones, bajo ambas temperaturas. Para el periodo de 14 a 30 días, la cuantificación del omeprazol presentó concentraciones de  $91,28 \pm 2,68\%$  (temperatura ambiente) y  $91,36 \pm 1,3\%$  (temperatura a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ). Con base a ello concluyó, que la fórmula magistral de omeprazol 20 mg/5ml suspensión oral, presentó estabilidad, siendo las condiciones más favorables para el principio activo almacenarla por 22 días, bajo una temperatura controlada de  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ; mientras que a temperatura ambiente conservan su estabilidad física por menos de siete días, la estabilidad química y microbiológica por 14 días (12).

#### **1.4. Justificación e Importancia.**

Desde el punto de vista teórico, este problema se justifica en base a la necesidad de disponer de estudios que avalen la estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol suspensión oral, puesto que existen escasos resultados que hayan sido concluyentes, por lo cual debe recibir más atención como temática de indagación, para superar el desconocimiento y la desinformación, que responda a la necesidad de difusión para lograr una mayor implementación en la práctica. En este sentido, se hace imprescindible para los profesionales químicos farmacéuticos, contar con un estudio que garantice la estabilidad de un medicamento magistral que es administrada a pacientes pediátricos y que, de no cumplir con los mínimos requerimientos, pudiera originar situaciones lamentables; a fin de asegurar que la materia prima o una formulación mantenga la integridad, identidad, potencia, calidad y pureza, durante el período de vida útil asignado. Además, este estudio genera aportes

significativos y valiosos al desarrollo de las líneas de investigación de salud pública y conservación del medio ambiente, al pretender que esta experiencia se constituya en una referencia teórica.

También adquiere importancia práctica, porque el estudio permite a los profesionales del servicio de farmacotecnia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, identificar los aspectos en cuanto a los parámetros físicos, químicos y microbiológicos que son requeridos para que una formulación presente estabilidad, ofreciéndole una oportunidad para que se actualicen sobre este particular. Por otro lado, la investigación ofrecerá a las autoridades sanitarias nacionales la posibilidad de establecer políticas públicas en pro de mejorar la calidad de difusión de información sobre las alternativas para preparados magistrales. Así, la investigación involucra oportunidades de mejoras, llenar un vacío de conocimiento y disponer de estudios de estabilidad de preparados que no cuentan con este procedimiento. Del mismo modo, brinda a los químicos farmacéuticos, información respecto a posibles factores que pudiesen incidir en la necesidad de disponer de suspensiones orales con comprobada estabilidad.

Desde el contexto metodológico, el estudio pretende realizar la medición de los parámetros físicos, químicos y microbiológicos, con base a la cromatografía de líquidos de alta calidad, siendo una técnica validada que puede ser utilizada en próximas investigaciones. Además, la investigación se centra en los pasos del método científico, cuyo fin es aportar conocimientos orientados a resolver la problemática, comprobar hipótesis, establecer conclusiones, producto de la observación y experimentación; incluso, a raíz de los resultados confiables y verificables que se obtengan, podrán emerger nuevos temas.

Aunado a ello, desde una perspectiva social, la importancia de este estudio radica en que favorece la inserción de medicamentos, con formas farmacéuticas bien establecidas y acorde a las normativas vigentes, visto que ayudará a corregir problemas funcionales asociados a este tipo de pruebas, logrando mejorar el servicio y a la atención de los pacientes. Además, puede agilizar el proceso de composición de las suspensiones orales pediátricas o de una solución o de un fármaco en concreto, entonces del estudio también se podrían presentar alternativas para pruebas de estabilidad de diversos medicamentos que no lo posean, considerado como de alto impacto en la salud pública.

## **1.5. Objetivos de la Investigación.**

### **Objetivo General**

Evaluar la estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la estabilidad física de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022.
- Determinar la estabilidad química de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022.
- Determinar la estabilidad microbiológica de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022.
- Determinar el periodo de la validez tentativo de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022

## **1.6. Marco Teórico**

### **1.6.1. Fórmula Magistral**

Es un preparado farmacéutico destinado a un paciente individualizado, elaborado por el profesional químico farmacéutico o bajo su dirección, en cumplimiento expreso a una prescripción facultativa detallada de el o los ingredientes activos que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en una farmacia, botica o farmacia de los establecimientos de salud (13).

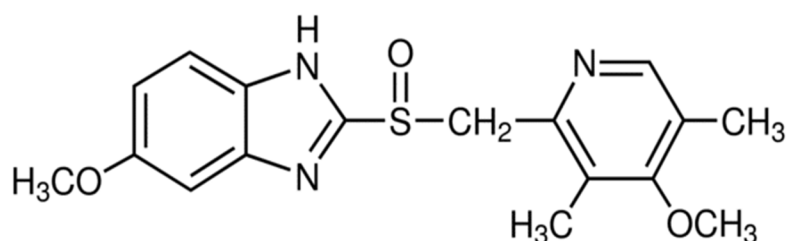
La Formulación Magistral ha sido durante siglos una parte fundamental de la actividad profesional de los farmacéuticos y, hasta hace pocas décadas, la única vía a través de la que se elaboraban de forma apropiada los medicamentos para su uso medicinal. El desarrollo de la industria farmacéutica amplió notablemente las posibilidades de investigación y producción a gran escala de medicamentos, lo que ha supuesto un avance trascendental hacia una medicina más universalizada (14).

Las fórmulas magistrales pueden ser necesarias cuando no existen medicamentos comerciales disponibles que satisfagan las necesidades específicas de un paciente, por ejemplo, debido a alergias a ciertos componentes de los medicamentos comerciales, dosis específicas requeridas, formas farmacéuticas personalizadas (como cremas, suspensiones orales, etc.), o combinaciones de medicamentos que no están disponibles comercialmente en una sola preparación. En muchas ocasiones las necesidades terapéuticas de la población pediátrica no pueden ser cubiertas de forma adecuada por los medicamentos estandarizados y sólo la formulación magistral permite la adaptación e individualización del medicamento para un paciente y patología concreta (14).

Constituyen una herramienta valiosa en la práctica médica, ya que permiten adaptar los tratamientos farmacológicos a las necesidades individuales de los pacientes, proporcionando opciones terapéuticas más personalizadas y efectivas. Sin embargo, su uso está limitado a situaciones específicas y siempre debe ser prescrito por un médico y elaborado por un farmacéutico capacitado (15).

### 1.6.2. Omeprazol

El omeprazol es un fármaco que consta de una mezcla racémica de dos enantiómeros (R y S) perteneciente al grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la bomba de protones (IBP). Fue desarrollado por la compañía sueca Aktiebolaget Hassle el 14/04/78 (1), y cuya composición molecular es 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (Figura 1). ATC: A02BC01(AEMYPS 2017)



**Figura 1.** Estructura molecular del omeprazol.

Fuente: [Dciencia.es/omeprazol/](http://Dciencia.es/omeprazol/)

#### **Descripción:**

El omeprazol es una base débil lipofílica con un pK de 4,0. A un pH de aproximadamente 7, el omeprazol no presenta carga eléctrica y es altamente liposoluble, por lo que puede atravesar las membranas celulares con facilidad. Cuando alcanza la célula parietal, atraviesa la membrana celular por difusión pasiva; en los canalículos secretorios de estas células en fase activa, el fármaco está expuesto a pH menor de 2,0 (próximo a 1), a partir del cual el omeprazol se ioniza por un proceso de protonación, originando una molécula activa estable a pH ácido llamada sulfenamida que no es lipofílica y cuya carga positiva le impide atravesar la membrana de la célula parietal, siendo acumulado y concentrado en el canalículo (16)

#### **Mecanismo de acción:**

El omeprazol es un medicamento que pertenece a una clase de fármacos conocidos como inhibidores de la bomba de protones (IBP). El mecanismo de acción del omeprazol implica la inhibición de la enzima llamada H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa, que se encuentra

en las células parietales del estómago. Esta enzima es esencial para la producción de ácido en el estómago. (17).

El omeprazol actúa como un inhibidor específico de la  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa. Son profármacos de sulfóxido que, se concentran en los canalículos secretores de las células parietales, donde con el agregado de un protón, son convertidos en formas activas: las sulfenamidas catiónicas, que reaccionan de manera covalente y forman cisteinil sulfenamidas, bloqueando la expulsión de hidrógeno y la recuperación de potasio al inhibir la actividad de la trifosfatasa de adenosina de  $H^+$  y  $K^+$ . Dado que la activación de la ATPasa de  $H^+$   $K^+$  es el paso terminal en el proceso de secreción ácida, El omeprazol inhiben la secreción de hidrógeno. Cuando la secreción de hidrógeno disminuye el pH gástrico aumenta. Esto resulta en una reducción significativa de la producción de ácido gástrico. Como resultado de esta acción, el omeprazol ayuda a reducir la acidez en el estómago, lo que puede aliviar los síntomas de afecciones como el reflujo ácido, la úlcera péptica y el síndrome de Zollinger-Ellison. Además, al reducir la acidez estomacal, el omeprazol también puede ayudar a prevenir el daño al revestimiento del estómago y al esófago causado por el ácido gástrico, promoviendo así la curación de las úlceras y reduciendo el riesgo de complicaciones relacionadas con la acidez estomacal. (17)

### **Usos terapéuticos:**

#### **- Uso en adultos**

- Tratamientos de úlceras duodenales
- Prevención de la recidiva de las úlceras duodenales
- Tratamiento de úlceras gástricas
- Prevención de la recidiva de úlceras gástricas
- En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de *Helicobacter pylori* [H Pylori] úlceras pépticas
- Tratamientos de úlceras gástricas y duodenales asociados a los AINEs
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociados a los AINEs en pacientes de riesgo
- Tratamiento de esofagitis por reflujo
- Control a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico curada
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática
- Tratamiento de Síndrome de Zollinger- Ellison

- **Uso en pediatría**

Niños mayores de un año de edad y que pesen  $\geq 10$  Kg

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo
- Tratamiento sintomático del ardor y regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

- **Niños mayores de 4 años y adolescentes**

- En combinación con antibióticos para el tratamiento de la úlcera duodenal provocada por *H. pylori* (18)

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al omeprazol, a los benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes.
- El omeprazol, como otros inhibidores de la bomba de protones (IBP), no puede utilizarse concomitante con nelfinavir. (18)

**Efectos adversos:**

- Frecuentes: náusea, diarrea, cólicos abdominales.
- Poco frecuentes: regurgitación, flatulencia, estreñimiento, cansancio, somnolencia, cefalea, mareo.
- Raras: trombocitopenia, eosinopenia, leucopenia, erupción cutánea (19).

### **1.6.3. Formas farmacéuticas**

Se designan como formas medicamentosas o formas farmacéuticas a los productos elaborados a partir de los principios activos (drogas) dosificados para poder ser administradas al organismo. Estos preparados pueden contener una o varias drogas y son realizadas por el farmacéutico o la industria farmacéutica. Las formas farmacéuticas pueden ser en estado sólido, semisólido, líquido, soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones coloidales y gaseoso (Vergues E) (20).

Las formas farmacéuticas son de suma importancia para garantizar una utilización racional de los principios activos adaptándolos a la vía de administración adecuada, tiene además otros objetivos importantes tales como: favorecer la conservación de los principios activos y protegerlos contra factores de alteración, enmascarar y corregir las características organolépticas (olores o sabores desagradables, reacciones dolorosas, etc.) (21)



**Figura 2.** Formas farmacéuticas

Fuente: <https://www.goconqr.com/mapamental/16861343/formas-farmacenticas>

### **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. (22).



**Figura 3.** Suspensión y sus fases

Fuente: <https://tecnof2.wordpress.com/2018/05/07/suspension/>

### **1.6.4. Cadena de frío**

Es la secuencia que comprende las fases o eventos de transporte del producto termosensible desde su fabricación hasta su recepción por el usuario final, la cadena de frío permite que el producto se mantenga y se distribuya entorno a la temperatura controlada con el objetivo de proporcionar un producto seguro y eficaz al paciente (23).

“Esta actividad, fundamental para garantizar la integridad de la cadena de frío, generalmente se realiza mediante dispositivos electrónicos capaces de registrar,

dependiendo de los requerimientos, mediciones ordenadas de diferentes factores en un tiempo determinado a partir de distintos sensores. La variable más importante a medir en cadena de frío es la temperatura” (24).

#### **Componentes del embalaje que influyen en la conservación de la cadena de frío**

- **Cajas térmicas aislantes:** Pueden ser de diferentes materiales, generalmente de poliestireno expandido y de espuma de uretano (25)
  - Poliestireno expandido Es uno de los materiales más comunes en uso. Si bien generalmente se usa por sus propiedades de aislamiento, el material también es bueno para proteger los productos de choques físicos. Muchas aplicaciones de un solo uso especifican este material. Las ventajas del material incluyen baja densidad, peso, bajo costo y flexibilidad (25)



**Figura 4.** Caja térmica aislante

Fuente: <https://www.smurfitkappa.com/es/products-and-services/packaging/thermal-packaging>

- **Refrigerantes:** Paquete de refrigerantes que tienen un punto de congelación específico y que deben ser acondicionados o equilibrados para alcanzar la apropiada temperatura superficial antes de su uso (25)



**Figura 5.** Paquete refrigerante

Fuente: <https://productostippic.com/gel-pack-refrigerante/>

- **Otros elementos** que se consideren necesarios como separadores internos, cajas corrugadas, entre otros.

#### **Componentes que miden la conservación de la cadena de frío**

Existen varios instrumentos que pueden utilizarse para el control de la temperatura.

- **Dataloggers:** Un Datalogger o registrador de datos es un instrumento electrónico que tiene un micro procesamiento incorporado ya que son típicamente dispositivos compactos alimentados por baterías, que registra mediciones de temperaturas a intervalos fijos durante un período de tiempo en la cual se puede operar en un modo de monitoreo continuo las 24 horas los 7 días de la semana (26)



**Figura 6.** Dataloggers de temperatura

Fuente: <https://www.testo.com/es-PE/productos/datalogger-temperature>

### 1.6.5. Estabilidad

La Farmacopea Americana 41 (USP-41, por sus siglas en inglés *United States Pharmacopeia*) define la estabilidad, como “El grado en que un producto conserva, dentro de límites específicos, y durante todo su período de almacenamiento y uso (es decir, su vida útil), las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su fabricación”. (27).

La estabilidad del producto farmacéutico implica la evaluación de la estabilidad química, de la estabilidad física y desempeño en el paso del tiempo la estabilidad química del fármaco en la matriz de la forma farmacéutica debe respaldar la asignación de la fecha de caducidad para las formas farmacéuticas preparadas comercialmente y de una fecha límite de uso para una forma farmacéutica preparada magistralmente. (28, 29).

**Tabla 1.** Criterios de Niveles Aceptables de Estabilidad

Tipo de estabilidad	Condiciones mantenidas durante toda la vida útil del medicamento
Químico	Cada ingrediente activo conserva su integridad química y su potencia etiquetada, dentro de los límites especificados.
Físico	Se conservan las propiedades físicas originales, incluida la apariencia, palatabilidad, uniformidad, disolución y suspensión.
Microbiológico	La esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano se conserva según los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados.
Terapéutico	El efecto terapéutico permanece sin cambios.
Toxicológico	No se produce ningún aumento significativo de la toxicidad.

Fuente: USP 41<1191> Consideraciones sobre estabilidad en la práctica de la dispensación.

### **1.6.6. Cromatografía Líquida de alta resolución (HPLC)**

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) es una técnica de separación muy utilizada debido a su gran versatilidad, ya que cubre un amplio espectro de aplicaciones, con rapidez y con excelentes resultados, siendo además un muy buen método analítico cuantitativo. Se aplica en casi todos los laboratorios donde se realizan análisis químicos, bioquímicos y farmacéuticos, tanto de rutina como de investigación. Mediante HPLC se separan los componentes de una mezcla, en base a la migración diferencial de los mismos, en un sistema que consta de dos fases, una móvil, que fluye continuamente en una determinada dirección, y otra estacionaria, que permanece fija. Se realiza en columna y por sus características particulares se ha convertido en una de las de mayor rendimiento y eficacia (30)

El analito disuelto en la fase móvil se pasa a través de una columna por la fase estacionaria bombeando la fase móvil líquida con alta presión. La muestra se introduce a la corriente de la fase móvil y aquí es donde se efectúan interacciones físicoquímicas con la fase estacionaria mientras la atraviesa. El tiempo que tarda en efectuar interacciones se conoce como tiempo de retención (TR), único. El cual depende de la naturaleza del analito, de la fase estacionaria y de la composición de la fase móvil. La migración diferencial o el movimiento de las moléculas de los compuestos a través de la columna dependen de la distribución del equilibrio de cada compuesto entre la fase estacionaria y la fase móvil. Por lo tanto, la migración diferencial es determinada por las variables que afecten este proceso de distribución, dentro de estas tenemos a la composición de la fase móvil, la composición de la fase estacionaria y la temperatura. Por lo tanto, si queremos alterar el equilibrio de distribución entre las moléculas de los materiales a separar tenemos que modificar a estas tres variables. Sin embargo; cuando se requiere mejorar la selectividad para mejorar la resolución son varias las formas en que puede lograrse y se encuentran listadas en orden decreciente de efectividad como sigue: cambio del solvente de la fase móvil, cambio del pH de la fase móvil, cambio de la fase estacionaria y el cambio de temperatura (31).



**Figura 7.** Equipo de HPLC

Fuente: <https://www.chem-rg.com/listings/3514426-used-mds-sciex-api-3000-agilent-1100-hplc>

### 1.6.7. Validación

Es un proceso crucial en el campo analítico para asegurar la precisión, exactitud y sensibilidad del método. Aquí hay una descripción general de los parámetros comunes que se validan en un método HPLC:

La validación proporciona un alto grado de confianza y seguridad del método analítico y se realiza con carácter obligatorio cuando se desarrolla un nuevo procedimiento, ya que permite asegurar que el método propuesto hace lo que tiene que hacer. (32)

Es necesario señalar que los métodos descritos en farmacopea u otros textos oficiales se consideran validados, aunque debe aclararse que ellos se refieren solamente a métodos generales y a materias primas. Estos no precisan de validación, aunque deben ser comprobados antes de su utilización rutinaria con la verificación de la idoneidad en las condiciones de laboratorio. Sin embargo, para el caso de las formas farmacéuticas terminadas, que pueden variar su composición cualitativa y cuantitativa según el fabricante habrá que proceder en cada caso a la validación del método analítico, para demostrar la aplicabilidad de estos métodos que no tienen en cuenta todos los posibles excipientes de una forma farmacéutica, será necesario, por lo menos, efectuar una validación abreviada que evalúe que la especificidad, exactitud y precisión son adecuadas. (33)

Estudio de estabilidad física y química de una preparación extemporánea elaborada

- **Selectividad o especificidad:** Este parámetro se refiere a la propiedad del método de producir una señal medible debida solo a la presencia del analito, libre de interferencia de otros componentes, en la matriz de la muestra. Estos componentes

pueden ser excipientes de un fármaco, productos de degradación, subproductos o productos laterales de síntesis de un fármaco, metabolitos del mismo analito en un fluido biológico, etc. En el caso del análisis de un fármaco, resulta de gran utilidad contar con las materias primas, subproductos de síntesis y productos de degradación. De ser así, la selectividad puede controlarse simplemente por la adición de, por ejemplo, 1% de cada posible interferente al estándar del fármaco, verificando la separación cromatográfica. (34)

- **Linealidad:** La linealidad de un método analítico se refiere a la proporcionalidad entre la concentración de analito y su respuesta. Además, conjuntamente se determina el rango lineal, es decir, el intervalo comprendido entre la concentración mínima y máxima de analito para el cual el método ha sido probado y dentro del cual se puede efectuar la dosificación por interpolación en una curva estándar. Para su determinación se prepara una serie de al menos cinco diluciones de un estándar, comprendiendo los ámbitos estimados de trabajo. Normalmente el intervalo de concentraciones se utiliza entre el 50 y el 150% de la concentración de trabajo, aunque ello puede depender del tipo de ensayo. Se recomienda el trabajo con dos o más réplicas. (33)

Estas soluciones se inyectan al menos por duplicado y se determina la curva de regresión  $Y = bx + a$  sobre los puntos individuales de las réplicas sin promediar por el método de los cuadrados mínimos. Posteriormente se grafica para su documentación.

- **Precisión:** Describe la concordancia entre los valores numéricos de dos o más medidas replicadas o medidas que se ha realizado exactamente de la misma forma. En general, la precisión de un método analítico se obtiene fácilmente mediante la simple repetición de la medida. La precisión se expresa matemáticamente como la desviación estándar,  $\sigma$ , estimada analíticamente por  $s$  o más comúnmente como la desviación estándar relativa (RSD) o coeficiente de variación (CV). Generalmente la precisión se evalúa a tres niveles de concentración. La precisión de un método analítico deberá estudiarse sobre: El sistema, evaluando la dispersión de al menos 6 inyecciones del estándar. El método, evaluando la dispersión de varias preparaciones de la muestra final homogénea. La evaluación corresponde a todo el procedimiento, desde la preparación de la muestra hasta la medición del analito por parte del instrumento. Así, por ejemplo, resulta necesario considerar la imprecisión causada por las pesadas y las diluciones, factores frecuentemente olvidados. En este caso, la precisión debe medirse en condiciones repetitivas (mismo analista, mismo día, mismo instrumento) y en condiciones de precisión intermedia (diferente analista, diferente día, diferente instrumento). (34).

- **Exactitud:** La exactitud de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como valor verdadero o un valor de referencia y el valor experimental encontrado. No deben confundirse exactitud y precisión. La precisión está relacionada con la dispersión de una serie de mediciones, pero no da indicación de lo cerca que está del valor verdadero se puede tener mediciones muy precisas pero no exactas, sin embargo, para que un método sea exacto se requiere un cierto grado de precisión

Según la ICH Q2A debe ensayarse la exactitud en métodos de análisis para la valoración en materia prima y en producto acabado y en métodos de análisis de cuantificación de impurezas. La exactitud debe demostrarse en todo el rango especificado para el método analítico. Se recomiendan mínimo 9 determinaciones sobre 3 niveles de concentración que cubran el rango especificado, que podrían ser la concentración central y las concentraciones en los extremos del rango. Se expresará como porcentaje de recuperación en la valoración de una cantidad conocida de analito añadida sobre la muestra o como diferencia de la media obtenida y el valor aceptado como verdadero junto a los intervalos de confianza. (Validación de métodos analíticos, AEFI, 2001).

- **Límite de detección:** Es la cantidad más pequeña de analito en una muestra que puede ser detectada por una única medición, con un nivel de confianza determinado, pero no necesariamente cuantificada con un valor exacto, es comúnmente expresado como concentración del analito.
- **Límite de cuantificación:** Es la concentración más baja de analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables cuando se emplea el procedimiento exigido. Se mide mediante el análisis de muestras que contengan cantidades conocidas de analito en disminución, y la determinación del nivel más bajo al cual pueden alcanzarse grados aceptables de exactitud y precisión. Cuando la evaluación final se basa en la lectura Instrumental, tal vez sea necesario evaluar y tener en cuenta la magnitud de la respuesta de fondo (ruido). En muchos casos el límite de cuantificación es aproximadamente el doble que el de detección (34)

## **II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA**

### **2.1. Tipo, Nivel y Diseño de la Investigación**

#### **2.1.1. Tipo de Investigación:**

Básica. - nos permitirá obtener información fundamental sobre el comportamiento del preparado y presencia del principios activos y demás parámetros fisicoquímicos y microbiológicos.

#### **2.1.2. Nivel de Investigación:**

La investigación es de corte cuantitativo-longitudinal, explicativo donde determinamos la composición química del principio activo de la suspensión y su carga microbiológica durante una serie de tiempo que permita explicar la relación y las causas detrás de los cambios estabilidad del preparado.

#### **2.1.3. Diseño de Investigación:**

Analítico - experimental. - Nos posibilita explorar en profundidad cómo las condiciones de almacenamiento afectan la estabilidad de la suspensión de omeprazol mediante la manipulación controlada de variables y la recolección de datos cuantitativos.

### **2.2 Lugar de Investigación:**

Laboratorio de Farmacotecnia del servicio de Farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), donde se llevaron a cabo las preparaciones de las suspensiones objetos de estudios y Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Facultad de Farmacia y Bioquímica, departamento de Ciencias Químicas, laboratorio de química general y laboratorio de análisis instrumental.

## 2.3. Hipótesis y Variables.

### 2.3.1. Hipótesis

- La fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-2022 es estable.

#### Hipótesis Específicas.

- La fórmula magistral de omeprazol 2mg/ml suspensión oral preparada en el servicio de pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022 presenta estabilidad física.
- La fórmula magistral de omeprazol 2mg/ml suspensión oral preparada en el servicio de pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022 presenta estabilidad química.
- La fórmula magistral de omeprazol 2mg/ml suspensión oral preparada en el servicio de pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022 presenta estabilidad microbiológica.
- La fórmula magistral de omeprazol 2mg/ml suspensión oral preparada en el servicio de pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022 presenta estabilidad durante el periodo de la validez tentativa.

### 2.3.2. Variables

<b>V. Independiente</b>	
<b>Variable</b>	<b>Indicador</b>
Tiempo y condiciones de almacenamiento	Tiempo: 0,7,14,21,28 y 30 días. Temperatura: 2-8°C y temperatura ambiente
<b>V. Dependiente</b>	
<b>Variable</b>	<b>Indicador</b>
Estabilidad de la fórmula magistral	Evaluación física: Color, sabor, olor, aspecto, pH.
	Evaluación química: Contenido de Omeprazol.
	Evaluación microbiológica: Carga microbiana.

## 2.4. Población y Muestra

### 2.4.1. Población:

Está constituida por las fórmulas magistrales de omeprazol 20mg/mL en suspensión oral, que son elaboradas a partir de capsulas de omeprazol 20 mg de laboratorios Portugal S.R.L.

### 2.4.2. Muestra:

Se utilizó 12 suspensiones preparadas a partir de omeprazol 20 mg Cápsulas y bicarbonato de sodio 8.4 %

## 2.5. Métodos, técnicas y procedimientos para la recolección de datos

### 2.5.1. Medicamento de partida

Para la preparación de las fórmulas magistrales, se adquirió cápsulas de liberación retardada de omeprazol de 20 mg, la información de carácter general de dicho medicamento se explica en la **tabla 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 2.** Información general de las capsulas de liberación controlada

OMEPRAZOL	
Nombre del producto farmacéutico	Omeprazol 20 mg
Laboratorio fabricante	Laboratórios Portugal S.R.L.
Presentación	Capsulas de liberación retardada
Composición	Cada capsula de liberación retardada contiene como Principio activo 20 mg de omeprazol y excipientes.
Vía de administración	Oral
Código ATC	A02B C01
Excipientes declarados	Manitol, sacarosa, fosfato bibásico de sodio, carbonato de calcio, sodio lauril sulfato, hidroxipropilcelulosa 5CPS, dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo dietil ftalato, dióxido de titanio CI77891, talco y agua purificada.

### 2.5.2. Preparación de omeprazol

Se preparó doce formulaciones magistrales de omeprazol de uso pediátrico, con una concentración de 2 mg/mL, Utilizando cápsulas de liberación retardada de omeprazol 20 mg y bicarbonato de sodio 8.4 %, lo cual se procedió de acuerdo a lo establecido en la USP 41.

**Tabla 3.** Composición omeprazol 2 mg/mL suspensión oral

<b>Componentes</b>	<b>Cantidad</b>
Omeprazol	200mg
Bicarbonato de sodio 8.4 % c.s.p.	100 mL

#### **Procedimiento:**

- En un vaso de precipitado se agregó el contenido de 5 ampollas de bicarbonato de sodio 8.4 % de 20 mL.
- Se procede al llenado de cada frasco de 100 ml previamente esterilizado.
- Se agregó a cada frasco el contenido de 10 capsulas de omeprazol 20 mg
- Se cerraron herméticamente, rotularon y etiquetaron cada frasco.

### 2.5.3. Acondicionamiento para el transporte de las muestras

- Se colocó 6 frascos en la caja de poliestireno expandido con geles refrigerantes para ser transportado al lugar de análisis.
- Se colocó un dataloggers, El cual registrará la temperatura interna de la caja de poliestireno expandido cada 5 minutos. Para garantizar la cadena de frío.

### 2.5.4. Análisis de las formulaciones magistrales

De acuerdo a bibliografías revisadas, Para el análisis de estabilidad de las fórmulas magistrales de omeprazol 2mg/ml suspensión oral. Lo cual indican tomar los datos del tiempo inicial, es decir, del día 0, Luego fueron sometidas a condiciones de refrigeración (2-8°C) y a temperatura ambiente. Realizándose muestreos a los 0,7,14,21,28,30 días, Para la evaluación física y análisis químico y los días 0,14 y 30 para los estudios microbiológicos.

## 2.5.5. Evaluación de la estabilidad

### Determinación de la estabilidad física.

La estabilidad física de las suspensiones de omeprazol se determinó mediante observación directa de las muestras a través de los siguientes ensayos:

- a) **La ausencia de partículas extrañas:** se utilizó una cantidad significativa de muestra y se colocó en vaso de precipitado. Con el objetivo de observar la presencia o ausencia de algún tipo de partículas extrañas.
- b) **Color, olor y sabor:**
  - **Color:** Se analizó por observación visual, Se tomo una significativa de la suspensión y se colocó en un vaso de precipitado. Cada 7 días durante un mes.
  - **Olor:** Se evaluó el olor de la fórmula magistral, a través del olfato, clasificándolo comooloro o inodoro. Cada 7 días durante un mes.
  - **Sabor:** Se evaluó el sabor de la fórmula, a través del sentido del gusto. Los sabores se clasificaron como dulce, amargo, salado, picante o ácido. Cada 7 días durante un mes.

### c) pH

Se vertió el contenido de la muestra a un recipiente completamente limpio y seco, se homogenizo la muestra y se introdujo el electrodo de vidrio del potenciómetro para poder medir el pH de la suspensión.

**Especificación:** pH: entre 7.0- 8.5

### Determinación de la estabilidad química.

Se utilizó Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) como método de referencia según la USP-41 (28).

#### Preparación de la muestra:

1. Se agitó vigorosamente la suspensión oral de omeprazol para garantizar una distribución homogénea.
2. Se tomó una cantidad medida de la suspensión oral y se transfirió a un matraz volumétrico.
3. Se Diluyó la muestra con un solvente adecuado (por ejemplo, metanol) para obtener una concentración que esté dentro del rango de la curva de calibración.

#### Preparación de la curva de calibración:

1. Se preparó soluciones patrón de omeprazol en una serie de concentraciones conocidas que cubran el rango esperado en la muestra.

2. preparar las soluciones patrón disolviendo una cantidad conocida de omeprazol en un solvente apropiado (por ejemplo, metanol) en matraces volumétricos y diluyendo adecuadamente para obtener las concentraciones deseadas.
3. Inyecta las soluciones patrón en el HPLC y registra las áreas de los picos correspondientes al omeprazol.

#### **Condiciones de cromatografía:**

1. Detector: UV Longitud de onda: 302 nm
2. Columna: 4,5 mm x 15 cm; relleno L1 de 4  $\mu\text{m}$  ( $\text{C}_{18}$ )
3. Temperatura de la columna: 35° C
4. Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
5. Volumen de inyección: 5  $\mu\text{L}$
6. Aptitud del sistema muestra: Solución estándar.

#### **Procedimiento de análisis:**

1. Equilibra la columna cromatográfica con la fase móvil adecuada antes de iniciar el análisis.
2. Inyecta una cantidad medida de la muestra diluida de la suspensión oral en el HPLC.
3. Registra el cromatograma y mide el área del pico correspondiente al omeprazol.
4. Utiliza la curva de calibración para calcular la concentración de omeprazol en la muestra.

#### **Procedimiento de cuantificación:**

- ✓ **Solución A:** Se preparó una solución amortiguadora de fosfato monobásico de sodio 50 mM, ajustada a un pH de 8,5 con hidróxido de sodio diluido.
- ✓ **Fase móvil:** Se preparó una solución de Acetonitrilo y Solución A (25:75). Se filtró utilizando un equipo de filtración con una membrana tipo nylon 0,45  $\mu\text{m}$  de porosidad y se coloca en el recipiente respectivo, el equipo cuenta con un sistema de desgasificación incorporado.
- ✓ **Solución madre del estándar:** Se realizó el pesado de una cantidad de omeprazol estándar de referencia 1,0 mg/mL de ER Omeprazol USP en Fase móvil
- ✓ **Solución estándar:** 50  $\mu\text{g/mL}$  preparado a partir de Solución madre del estándar en Fase móvil
- ✓ **Solución muestra:** Se Agitó meticulosamente de forma manual cada frasco de Suspensión Oral. Se Pipeteó y transfirió 1,25 mL de Suspensión Oral a un matraz volumétrico de 50 mL y se diluyó con Fase móvil a volumen para obtener una

solución con una concentración nominal de 50 µg/mL de omeprazol, la que fue centrifugada y luego pasada por un filtro jeringa de 0,45 antes de ser inyectada.

**Cálculos:**

1. Se utilizó la ecuación de la curva de calibración para convertir el área del pico de omeprazol en concentración.
2. Si se realizó alguna dilución durante la preparación de la muestra, se tendrá en cuenta este factor en los cálculos.
3. Se reportó la concentración final de omeprazol en la suspensión oral en la unidad apropiada.

**Determinación de la estabilidad microbiológica**

**Recuento total de microorganismos aerobios**

**Preparación del medio de cultivo:**

1. Primeramente, se realizó los cálculos de los gramos a utilizar de Agar tripticasa de soya (TSA).
2. Se procedió a pesar, luego se colocó en un matraz
3. Se agregó agua destilada cantidad suficiente.
4. Enseguida se llevó a calentar utilizando una cocinilla eléctrica para homogenizar el agua y el medio de cultivo, moviendo hasta lograr homogenizar.
5. Se distribuyó en tubos de ensayo con tapa rosca 20 mL de agar tripticasa de soya (TSA), para llevar a esterilización previa protección.
6. La esterilización de los medios preparados se realizó en equipo de autoclave, el cual se esterilizó a través de vapor de agua a la temperatura 121 °C a una presión de 15 libras dejando por un tiempo de 15 minutos, para que el material salga libre de microorganismos.
7. Posteriormente se realizó el vaciado del contenido de cada tubo de ensayo en las placas Petri previamente esterilizadas. Se dejó solidificar aproximadamente 20 minutos.

**Preparación de las muestras:**

1. Primero se procedió agitar las muestras hasta obtener una solución homogénea.
2. Se transfirió 1 mL de la muestra y se añadió a un tubo de ensayo. Luego se llega a homogenizar. Rótulo  $10^{-1}$ .
3. Se transfirió con una micropipeta estéril, 1 mL de la dilución  $10^{-1}$  a un tubo de ensayo. Se homogenizó y rotuló  $10^{-2}$
4. Se transfirió con una micropipeta estéril, 1 mL de la dilución  $10^{-2}$  a un tubo de ensayo. Se homogenizó y rotuló  $10^{-3}$ .

5. Con una micropipeta estéril se tomó 1 mL de las diluciones de la muestra  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  y  $10^{-3}$ , y se les colocó en placas petri con agar preparadas y esterilizadas previamente; utilizando técnicas de siembra en superficie. Con ayuda de una espátula de Drigalsky se extiende el inóculo.
6. Seguidamente se dejó incubar en posición invertida a  $35 - 37^{\circ}\text{C}$  de 18 a 24 horas, llevándose el análisis por triplicado en cada una de las diluciones; y se realizó el conteo de las colonias

### **Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras**

#### **Preparación de medios de cultivo:**

1. Se procedió a realizar los cálculos respectivos de gramos a utilizar de Agar Sabouraud.
2. Se realizó el mismo procedimiento que se describió para la preparación de medios de cultivo de recuento total de microorganismos aerobios, desde el paso 2 al 7.

#### **Preparación de las muestras:**

1. Se realizó el mismo procedimiento que se describió para el recuento total de microorganismos aerobios, desde el paso 1 al 4.
2. Con una micropipeta estéril se tomó 1 ml de las diluciones de la muestra  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  y  $10^{-3}$ , y se les colocó en placas petri con agar preparadas y esterilizadas previamente; utilizando técnicas de siembra en superficie. Con ayuda de una espátula de Drigalsky se extiende el inóculo.
3. Seguidamente se dejó incubar a una temperatura  $26 - 28^{\circ}\text{C}$  de tres a cinco días, llevándose el análisis por triplicado en cada una de las diluciones.
4. Después de la incubación, se examinó las placas de cultivo y se realizó el conteo de colonias visibles tanto de hongos filamentosos como de levaduras.

### **Determinación de microorganismos específico: *Escherichia coli*.**

Según la USP-41, los productos farmacéuticos no estériles, como soluciones orales, no deben tener presencia de *E. coli*; por lo que la prueba se realizó para determinar presencia o ausencia de este microorganismo.

#### **Preparación del medio de cultivo:**

1. Se procedió a realizar los cálculos respectivos de gramos a utilizar de Agar MacConkey
2. Se realizó el mismo procedimiento que se describió para la preparación de medios de cultivo de recuento total de microorganismos aerobios, desde el paso 2 al 7.

### **Preparación de las muestras:**

1. Primero se llegó a transferir 1 mL de la muestra y añadirlos a un tubo de ensayo con 9 ml de Caldo MacConkey, luego se agitó el frasco vigorosamente hasta homogenizar. Se rotulo  $10^{-1}$
2. Se transfirió con una micropipeta estéril, 1 mL de la dilución  $10^{-1}$  a un tubo de ensayo. Se homogenizó y rotuló  $10^{-2}$
3. Se transfirió con una micropipeta estéril, 1 mL de la dilución  $10^{-2}$  a un tubo de ensayo. Se homogenizó y rotuló  $10^{-3}$
4. Con una micropipeta estéril se tomó 1 mL de las diluciones de la muestra  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  y  $10^{-3}$ , y se les colocó en placas petri con agar preparadas y esterilizadas previamente; utilizando técnicas de siembra en superficie. Con ayuda de una espátula de Drigalsky se extiende el inóculo.
5. Seguidamente se procedió a incubar los medios de cultivo a una temperatura 35 a 37 ° C por 24 horas. llevándose el análisis por triplicado en cada una de las diluciones.
6. Después de la incubación, se verificó las placas de cultivo si presentaron o no crecimiento

Especificación: Ausencia de *E. coli*.

## **2.6. Técnicas de procesamiento de la información**

### ➤ **Recolección de datos analíticos**

Los resultados obtenidos de las diversas determinaciones analíticas fueron registrados en las respectivas hojas de ensayos en la cual se hizo seguimiento y trasladados a un cuaderno que constituye la bitácora de la presente investigación.

### ➤ **Procesamiento de datos**

Los datos fueron procesados en el Programa Microsoft Excel versión 23.6 y expresados en tablas y gráficos; así como, las evaluaciones estadísticas que nos permitieron establecer criterios de comparación

## **2.7. Técnicas de Análisis e interpretación de la información**

Los resultados obtenidos durante los diversos procesos de analíticos llevados a cabo durante la investigación fueron procesados mediante técnicas de análisis paramétricas tales como: promedio y su respectiva desviación estándar y técnicas no paramétricas: coeficiente de correlación o análisis de varianza

## **2.8. Aspectos éticos**

En el presente estudio se ha tenido en cuenta todos aspectos éticos relevantes que involucran una investigación como una herramienta del saber científico, obviando el manejo de todos aquellos elementos que pudieran ocasionar algún conflicto de interés de toda índole.

### III. RESULTADOS

**Tabla 4.** Características físicas de las suspensiones de omeprazol al 2mg/mL al momento de la preparación

<b>Parámetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observación</b>
Color	Blanco	Lechoso
Olor	Suigeneris	Propio y característico
Sabor	Amargo	
Aspecto	Homogéneo	Fase única
Partículas extrañas	Ausencia	--
pH	7,02	--

Las muestras preparadas fueron divididas en dos grupos: muestras que fueron conservadas a temperatura ambiente y muestras refrigeradas

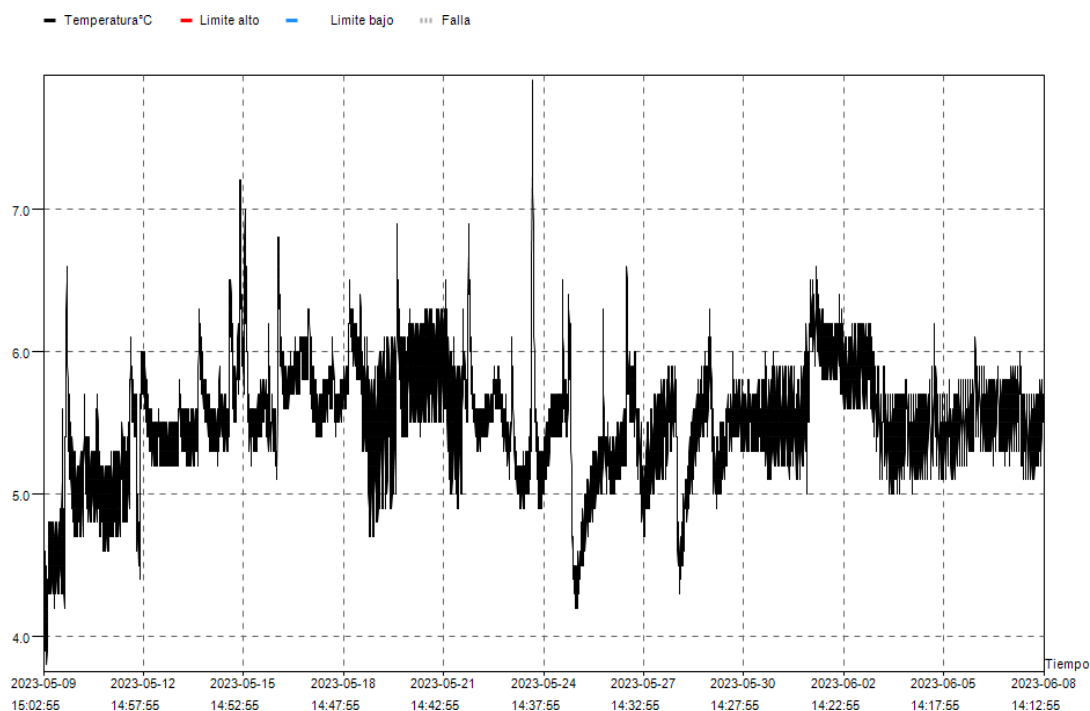


Figura 8. Registro de temperatura del Datalogger durante todo el estudio.

**Tabla 5.** Estabilidad física de las preparaciones magistrales de omeprazol 2mg/mL conservados a temperatura ambiente

Tiempo (días)	Color	Olor	Sabor	Partículas extrañas	pH
0	Blanco	Suigéneris	Amargo	Ausencia	6,99
7	Blanco - crema	Suigéneris	Amargo	Ausencia	8,27
14	Amarillo suave	Olor ligeramente desagradable	Muy Amargo	Presencia precipitados	8,49
21	Amarillo - pardo	Desagradable	Amargo – picante	Presencia precipitados	8,57
28	Pardo	Desagradable	Picante	Separación de fases	8,70
30	Pardo	Desagradable	Picante	Separación de fases	8,79

**Tabla 6.** Estabilidad física de las preparaciones magistrales de omeprazol 2mg/mL conservados a temperatura 2 - 8 °C

<b>Tiempo (días)</b>	<b>Color</b>	<b>Olor</b>	<b>Sabor</b>	<b>Partículas extrañas</b>	<b>pH</b>
0	Blanco	Suigéneris	Amargo	Ausencia	6,99
7	Blanco	Suigéneris	Amargo	Ausencia	8,20
14	Blanco - crema	Suigéneris	Amargo	Ausencia	8,40
21	Blanco - crema	Suigéneris	Amargo	Ausencia	8,43
28	Amarillo suave	Olor ligeramente desagradable	Amargo-picante	Presencia precipitados	8,45
30	Amarillo - pardo	Olor ligeramente desagradable	Picante	Presencia precipitados	8,50

**Tabla 7.** Estabilidad microbiológica de las fórmulas magistrales de Omeprazol, almacenada a temperatura ambiente y en refrigeración (2 - 8°C).

Tiempo (días)	a		RTMA	RTCHL	<i>E. coli</i>	T°
	m					
0	En ambiente		30 ufc/mL 3x10 ufc/mL	10 ufc/mL	Ausencia	23,1 °C
	Refrigeración		10 ufc/mL 1x10 ufc/mL	10 ufc/mL	Ausencia	2-8 °C
14	En ambiente		60 ufc/mL 6x10 ufc/mL	20 ufc/mL	Ausencia	22,9 °C
	Refrigeración		20 ufc/mL 2x10 ufc/mL	10 ufc/mL	Ausencia	2-8 °C
30	En ambiente		1 800 ufc/mL 1.8x10 <sup>3</sup> ufc/mL	850 ufc/mL	Ausencia	21,3 °C
	Refrigeración		1 400 ufc/mL 1,4x10 <sup>3</sup> ufc/mL	50 ufc/mL	Ausencia	2-8°C

m = muestra

a = análisis

RTMA = Recuento total de microorganismos aerobios

RTCHL = Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras

T° = temperatura

ufc/mL = unidades formadoras de colonias por mililitro

**Tabla 8.** Estabilidad química de las fórmulas magistrales de Omeprazol, almacenadas a temperatura ambiente y en refrigeración (2 - 8°C).

Día	Peso estándar	de	ABC estándar	ABC refrigerada	ABC ambiente	Porcentaje de recuperación
0	50 ug/mL		378,3467	375,5039		99,3 (R)
					376,0328	99,4 (A)
7	50 ug/mL		380,8336	375,0241		98,5 (R)
					365,6368	96,0 (A)
14	49 ug/mL		327,4038	296,2626		90,5 (R)
					165,6257	49,9 (A)
21	52 ug/mL		426,7106	363,4616		85,2 (R)
					163,3064	38,3 (A)
28	50 ug/mL		321,2303	265,4012		73,3 (R)
					68,4012	21,3 (A)
30	51,5 ug/ml		418,0123	169,7190		40,6 (R)
					----	---- (A)

ABC = aérea bajo la curva

R = refrigerada

A = ambiente

--- = no detectable

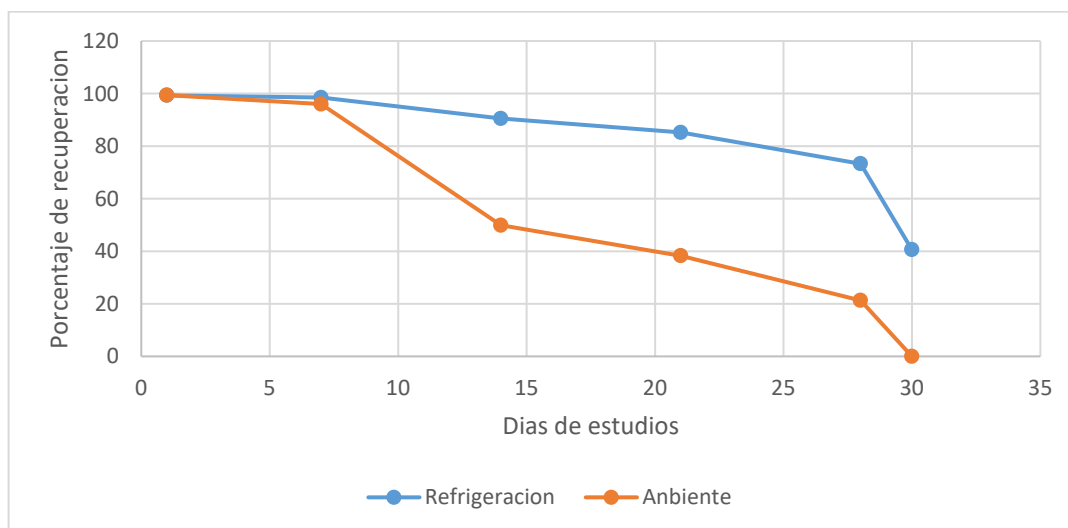


Figura 9. Gráfico de degradación del principio activo en el tiempo.

#### IV. DISCUSIÓN

El desarrollo de formulaciones farmacéuticas para pacientes pediátricos es un desafío único. El diseño y la formulación adecuada de la forma farmacéutica requiere la consideración de las características físicas, químicas y biológicas de los fármacos activos y excipientes farmacéuticos. Los activos farmacéuticos y los vehículos deben ser compatibles entre sí para producir formulaciones eficaces, estables, bien toleradas, fáciles de administrar y con buena palatabilidad. Por lo tanto, se prefieren las formulaciones líquidas en lugar de las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral a niños.

El principio activo omeprazol (5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol) es un fármaco inhibidor de la bomba de protones que actúa reduciendo la secreción de ácido gástrico. Es actualmente el medicamento más usado en el país para los pacientes adultos que se les prescribe inhibidores de la bomba de protones (IBP) y cada vez más se receta a bebés. El omeprazol se emplea comúnmente para el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido gástrico, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis, úlcera péptica y el síndrome de Zollinger-Ellison (35).

El omeprazol a nivel del pH ácido (1,5 a 3,5) del estómago se convierte en una sulfonamida cíclica reactiva que inhibe la secreción gástrica al inhibir selectiva e irreversiblemente las células parietales del estómago  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa. La forma reactiva es inestable y se degrada rápidamente en solución ácida. Según un estudio alrededor del 70% se degrada a pH 3, pero no indica el plazo para la degradación (36). El estudio también informó datos de degradación por calor que indicaban solo una degradación del 14% cuando se almacena a 80°C durante 45 minutos.

Las formas comerciales de dosificación oral, incluyen las tabletas con cubierta entérica o los gránulos con cubierta entérica de liberación en cápsulas, presentan una vida útil comúnmente entre 1 a 2 años. Sin embargo, estas formas de dosificación no son adecuadas para pacientes pediátricos o aquellos con enfermedades que incluyan dificultades para tragar, para quienes serían convenientes las suspensiones líquidas aromatizadas homogéneas; en este sentido no encontrándose en el mercado estas presentaciones para

cubrir dichas necesidades, por lo que resulta un desafío único para el área de farmacotenia el desarrollo de formulaciones farmacéuticas de este fármaco y otros para los pacientes pediátricos. De acuerdo a los conocimientos de la inestabilidad del principio activo y en especial en soluciones acuosas de pH cercanos a 7 (37), la formulación de omeprazol en suspensión a la dosificación 2mg/ml y condiciones de preparación en esta área del hospital es todo un reto, ya que se debe tener en consideración las características físicas, químicas, microbiológicas y compatibilidad del principio activo con los excipientes farmacéuticos.

En este estudio se comenzó con la preparación de la suspensión de omeprazol a partir de cápsulas de omeprazol 20 mg, utilizando como medio solución bicarbonato de sodio al 8.4% y como se puede apreciar en la tabla 4, de las condiciones físicas iniciales de la solución recién preparada presenta características normales y suigéneris del producto. En la tabla 5, se puede observar las características fisicoquímicas de la suspensión almacenada a temperatura ambiente y su evolución durante el periodo de estudio; tal es así, que su estabilidad solo se puede considerar de 7 días, que al día 14 se observaron cambios en el color (blanco amarillento), el olor (desagradable), el sabor (muy amargo y algo metálico), la presencia de dos fases (con precipitados) y un incremento de pH sustancial (aunque permaneciendo en los rangos especificados), estos resultados presentan una diferencia sustancial con el trabajo de Boscolo et al (2020) donde reportan una estabilidad para la suspensión a 2 mg/mL para la muestra conservada a temperatura ambiente de hasta 21 días para la formulación A (gránulos recubiertos de omeprazol), pero no se recomienda guarda a más de 1 día para la formulación B (omeprazol puro), o el trabajo de Nicolás et al (2019) el cual indica que es estable hasta 30 días, con la salvedad que estos autores utilizaron otros tipos de excipientes y el pH inicial estuvo por encima de 8; asimismo, podemos observar en la tabla 6, en la que se muestra la estabilidad física de la suspensión almacenada a temperatura de entre 2-8 °C, la cual perservo todas las características físicas evaluadas hasta el día 21, y en el día 28 se observó degradación o cambios apreciable tanto en color, olor, sabor y aspecto aunque el valor de pH todavía se encontraba dentro del rango de las especificaciones; en el caso de Boscolo et al, a la temperatura de 4°C sus formulaciones permanecieron estables 90 y 150 días repectivamente. En comparacion con Makeen et al (2018), quienes realizaron una investigación semejante realizo al presente, cuya única variación en la formulación fue la adición de 1g de metilcelulosa por 100 mL en la suspensión, obtuvo una estabilidad de 31 días a la temperatura de 25 °C y 54 días a refrigeración, a esto podemos indicar que la adición de la metilcelulosa llevo la suspensión a un pH más alcalino y posiblemente la suspensión tuvo una mayor consistencia, lo que impediría interacciones acuosas responsables de la degradación.

En lo referente a la estabilidad microbiológica como se muestra en la tabla 7, Al día 14 se observa el recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) presentes en la muestra a temperatura ambiente es de 60 ufc/mL, a temperatura de 2 a 8°C es de 20 ufc/mL. El recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) dando un resultado a temperatura ambiente 20 ufc/mL y a temperatura de 2 a 8 °C 10 ufc/mL. Encontrándose los resultados dentro de las especificaciones de la farmacopea. Al día 30 se observa que el RTMA a temperatura ambiente es de 1800 ufc/mL a temperatura de 2 a 8°C 1400 ufc/mL, El RTCHL a temperatura ambiente es de 850 ufc/mL y a temperatura 2 a 8°C 50 ufc/mL; los resultados se encuentran fuera de los parámetros establecidos por la farmacopea. En la suspensión de omeprazol hubo ausencia de *E. coli*.

Los criterios de aceptación establecidos en la USP 41 para la calidad microbiológica de formas farmacéuticas no estériles, como las suspensiones orales, tienen como objetivo garantizar la seguridad, eficacia y estabilidad del producto. Estos criterios son esenciales para prevenir la contaminación y asegurar que el producto mantenga su calidad durante su vida útil. Las especificaciones según USP 41 para el recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) es de no más  $10^2$  ufc/mL, recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) es de no más  $10^1$  ufc/mL y ausencia de microorganismos específicos como, *E. coli*.

En cuanto a la estabilidad química se puede observar en la tabla 8, el proceso de degradación gradual que sufre la suspensión almacenada a temperatura ambiente y en refrigeración, corroborando lo observado en la estabilidad física; es así como, a temperatura normal o ambiental la estabilidad solo permanece durante 7 días, donde se observa un porcentaje de recuperación de 96 %; sin embargo cuando se analizó al día 14, la recuperación disminuyó hasta un 49% valor inaceptable según los requisitos de la farmacopea que indica no menos de 90 % y no más de 110%; pero en el caso de las muestras conservadas a temperatura de refrigeración la estabilidad alcanza al día 14 con un porcentaje de 90,5%, ya para el día 21 ambas muestras presentan un porcentaje de recuperación del principio activo fueron por debajo de los límites permisibles. En la figura 9 se puede apreciar notoriamente el proceso de degradación del principio activo según la temperatura, en el tiempo de estudio.

Podemos informar que las suspensiones de omeprazol experimentan un cambio de color a medida que pasa el tiempo, siendo este el parámetro más visible de la degradación. Además, se observó una modificación en el olor y en el sabor, los cuales se intensificaron durante el proceso, al igual que el pH. Todos estos resultados fueron confirmados mediante la valoración del principio activo

## V. CONCLUSIÓN.

En el desarrollo del estudio Estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/ml suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-2022 concluimos:

- La fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL en suspensión oral mostró una estabilidad física adecuada durante 7 días, almacenadas a temperatura ambiente y 21 días guardadas a temperatura de 2 a 8 °C. Los parámetros evaluados, tales como apariencia, color, olor, sabor, la presencia de partículas extrañas y pH. Esto sugiere que la suspensión se mantuvo homogénea y libre de precipitados hasta esas fechas, lo cual es crucial para asegurar una correcta dosificación y administración del medicamento
- Los análisis químicos realizados demostraron que la concentración de omeprazol en la suspensión se mantuvo dentro de los límites aceptables hasta los siete días almacenadas a temperatura ambiente y 14 días conservadas temperaturas de 2 a 8 °C. La fórmula presentó una degradación mínima del principio activo, indicando una estabilidad química adecuada.
- Las pruebas microbiológicas indicaron que la suspensión de omeprazol conservada a temperatura ambiente se encontró dentro de los límites aceptables establecidas en la USP 41, hasta los 7 días y a temperatura de 2-8 °C hasta los 14 días.
- La conservación de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión la oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-2022 a temperatura de refrigeración entre 2 y 8 °C garantiza una mayor estabilidad física, química, y microbiológica, en comparación con la suspensión conservada a temperatura ambiente.
- El periodo de validez basado en los resultados obtenidos de la suspensión, se recomienda 7 días conservada a temperatura ambiente y 14 días conservadas a temperaturas de 2-8 °C. Para asegurar la estabilidad de la suspensión en condiciones de almacenamiento recomendada.

## **VI. RECOMENDACIONES.**

Visto el comportamiento de las suspensiones preparadas de omeprazol 2 mg/mL nos atrevemos hacer las siguientes recomendaciones:

- Considerando que el pH inicial de la suspensión fue neutro (7,02), utilizar para la preparación, otros medios o disolventes que den un pH más alcalino, debido al conocimiento de que el principio activo es más lábil e inestable a pH ácido.
- Determinar la vida útil a mayores concentraciones, puesto que, a menor concentración, la suspensión tiende a poseer menor estabilidad, posiblemente debido a las interacciones con el medio acuoso.
- Hacer uso de agentes correctivos del sabor, para mejorar la aceptación de los pacientes pediátricos.
- Proporcionar a los pacientes instrucciones claras sobre el almacenamiento y uso de la suspensión de omeprazol, enfatizando la importancia de seguir las recomendaciones para mantener la efectividad del tratamiento

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EsSalud. Hospital Rebagliati de EsSalud alcanza máxima categoría por su alta especialidad y capacidad resolutive. Mayo 2019. Disponible en: <https://www.essalud.gob.pe/hospital-rebagliati-de-essalud-alcanza-maxima-categoria-por-su-alta-especialidad-y-capacidad-resolutiva/>
2. Villaverde A M. Plan estratégico para el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del Seguro Social de Salud-EsSalud, 2023-2025. Tesis maestría. Escuela de Postgrado. Universidad de Pacifico. 2023 Lima. Disponible en: [https://repositorio.up.edu.pe/bitstream/handle/11354/3886/Villaverde%2c%20Marcelino\\_Trabajo%20de%20investigacion\\_Maestria\\_2023.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.up.edu.pe/bitstream/handle/11354/3886/Villaverde%2c%20Marcelino_Trabajo%20de%20investigacion_Maestria_2023.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
3. Dulanto C J, Nuñez S R, Rodriguez T R, Torres V R. Desde la capacitación hacia la gestión del conocimiento en el departamento de farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas 2005. Disponible en: [repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/668912](https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/668912)
4. Barzola B J. Comunicación organizacional y satisfacción del usuario externo en el Departamento de Farmacia, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Jesús maría 2016. Tesis. Universidad Cesar Vallejo. 2017. Disponible en: [https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/10806/Barzola\\_BJS.PDF?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/10806/Barzola_BJS.PDF?sequence=1&isAllowed=y)
5. Asociación Española de pediatría. Omeprazol, Ficha técnica. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/omeprazol>
6. Chávez P N. Evaluación de la calidad microbiológica del jarabe de morfina elaborado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Tesis. Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Mayor de San Marcos. 2021. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16939/Chavez\\_pn.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16939/Chavez_pn.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. Boscolo, O., Perra, F., Salvo, L., Buontempo, F., & Lucangioli, S. Formulation and Stability Study of Omeprazole Oral Liquid Suspension for Pediatric Patients. *Hospital Pharmacy*, (2020). 55(5), 314–322. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0018578719844704>
8. Nicolás E, Marchal A, Viney A, Bracamonte, S. Santamaría C, Llorca A, Fernández B, et al. 3PC-046 Study of stability of two liquid formulations of omeprazole elaborated in the pharmaceutical service. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 2019;26(1):A57. Available from: [https://ejhp.bmj.com/content/26/Suppl\\_1/A57.2.abstract](https://ejhp.bmj.com/content/26/Suppl_1/A57.2.abstract)
9. Makeen, H. A., Oancholi, S. S., Ali, M. S., Alam, M. I., Alam, M. S., Redaie, A. M.,

- Albarraq, A. A., Al-Bratty, M., Kadomi, Y. J., Attiya, M. A. Q., & Aribi, S. H. Shelf life study of extemporaneously prepared omeprazole oral suspension. *Saudi Journal for Health Sciences*, (2018). 7(1), 28–32. Disponible en: [https://journals.lww.com/sjhs/fulltext/2018/07010/shelf\\_life\\_study\\_of\\_extemporaneously\\_prepared.5.aspx](https://journals.lww.com/sjhs/fulltext/2018/07010/shelf_life_study_of_extemporaneously_prepared.5.aspx)
10. Milić, J., Radojković, B., Jančić-Stojanović, B., Drašković, J., Mirašević, S., & Čalija, B. Investigation of omeprazole stability in oral suspensions for pediatric use prepared extemporaneously from omeprazole capsules. *Arh. Farm*, (2017). 67, 14–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7502864/>
  11. Gautam, P. Stability of Omeprazole Oral Suspensions Compounded in Humco Flavor Sweet Sugar Free Product. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, (2017). 8(6), 111–117. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Stability-of-Omeprazole-Oral-Suspensions-Compounded-Gautam/325d6d182cd02faeea537878d903a8db5d4c414b>
  12. Mejía Janampa, N. Estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20.mg/5mL suspensión oral. Ayacucho – 2016. Tesis Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela profesional de Farmacia. Universidad San Cristóbal de Huamanga. 2016. Disponible en: [http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/2628/TESIS%20Far486\\_Mej.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/2628/TESIS%20Far486_Mej.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  13. Minsa. Norma técnica de salud para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. 2016 [http://www.dirislimaeste.gob.pe/virtual2/otros\\_link/dfcvs/r.m.%20538-2016-minsa%20%20preparados%20oficinales%20y%20formulas%20magistrales%20%20norma%20tecnica%20de%20salud%20%20122-MINSA-DIGEMID-V.01.pdf](http://www.dirislimaeste.gob.pe/virtual2/otros_link/dfcvs/r.m.%20538-2016-minsa%20%20preparados%20oficinales%20y%20formulas%20magistrales%20%20norma%20tecnica%20de%20salud%20%20122-MINSA-DIGEMID-V.01.pdf)
  14. Cavero MY. Estimación de la necesidad de implementar la elaboración de formulaciones magistrales líquidas de uso pediátrico en el servicio de farmacotecnia, del departamento de farmacia del Hospital Belén De Trujillo, durante el período setiembre 2010- agosto 2011[Tesis] Perú. Servicio de Publicaciones e intercambio Científico, Universidad Nacional de Trujillo; 2011. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14414/2448>
  15. Piñeiro Corrales G (coord.). Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual. 1.<sup>a</sup> Ed., 2011. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FARMACOTECNIA/AspectosPracticos.pdf>
  16. Molero G R, López A C, Mangues B I, Socias M S, Piñero C G. Utilización Terapéutica del Omeprazol. *Farm Hosp* 1997; 21 (5):243-256. disponible en: [https://www.sefh.es/revistas/vol21/n5/243\\_256.PDF](https://www.sefh.es/revistas/vol21/n5/243_256.PDF)
  17. García-Compeán D. y Maldonado Garza H. Gastroenterología y hepatología: Objetivos y su desarrollo. Editorial El Manual Moderno, 2017. Disponible en:

[https://www.google.com.pe/books/edition/Gastroenterolog%C3%ADa\\_y\\_hepatolog%C3%ADa/GrlZDwAAQBAJ?hl=es419&gbpv=1&dq=mecanismo+de+accion+inhibidores+de+bomba+de+protones&pg=PT122&printsec=frontcover](https://www.google.com.pe/books/edition/Gastroenterolog%C3%ADa_y_hepatolog%C3%ADa/GrlZDwAAQBAJ?hl=es419&gbpv=1&dq=mecanismo+de+accion+inhibidores+de+bomba+de+protones&pg=PT122&printsec=frontcover)

18. Portugal Laboratorios, Prospecto del paquete de omeprazol. DE: Laboratorios Portugal S.R.L. ;2022 jul.
19. Rodríguez R. Vademécum de medicamentos. 6<sup>ta</sup> edición McGraw-Hill Education.2015  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1552>
20. Vergues E. Formas Farmacéuticas, en Capítulo17 Paginas 175. Disponible en:  
<https://www.studocu.com/ec/document/universidad-de-cuenca/embriologia/formas-farmacuticas-1er-parte/23244384>
21. Gracia Vásquez S L., Camacho Mora I A., León Ríos L y Chávez M. Formas farmacéuticas y su administración ¿cuáles no deben partirse o triturarse? Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León (Nuevo León, México) 2006. Disponible en: <https://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/view/16>
22. Fernández 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: 20 julio 2022]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-75152002000100005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152002000100005)
23. MINSA. Resolución ministerial No 833-2015/ Documento Técnico: Manual de Buenas Prácticas de Distribución y Transporte de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias. 2015  
[Internet]: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/194241/192969\\_RM\\_833-2015-MINSA.PDF20180904-20266-1fpdvo1.PDF?v=1594071573](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/194241/192969_RM_833-2015-MINSA.PDF20180904-20266-1fpdvo1.PDF?v=1594071573)
24. Ocampo, P., y Rodríguez, L. Estrategias de mejoramiento en la logística de cadena de frío, para productos farmacéuticos. Contexto: Revista De La Facultad De Ciencias Económicas Administrativas Y Contables, (2016). k 5105-114.  
<https://doi.org/10.18634/ctxj.5v.0i.654>
25. ISPE, 7 Portable Packaging or Shipping Systems, Good Practice Guide, Cold chain management. Copyright ISPE 2011; p. 51-87
26. GANNETT, P. (2009). Underwater temperature loggers: Selection and deployment considerations. *Sea Technology*, 50(2), 57-60. [Internet]  
:<https://search.proquest.com/docview/198675434?accountid=37408>
27. USP 41a. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Farmacopea De Los Estados Unidos De América. NF 26. Formulario Nacional. United States Pharmacopeial Convention; 2018.
28. USP 41b. <1191> Consideraciones sobre estabilidad en la práctica de la dispensación.

- En: United States Pharmacopeia 41 & NF 35. The United States Pharmacopeial Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, Estados Unidos de América;2018 p. 8092
29. USP 41c, Formas farmacéuticas the United States Pharmacopeial Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, Estados Unidos de América;2018. p.7968
  30. Volonté M. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) En: Volonté M y Quiroga P. Análisis farmacéutico. 1<sup>ra</sup> ed. - La Plata: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata, 2013. p.78-120. Disponible en: <file:///C:/Users/corporativas-pc/Downloads/85-3-221-1-10-20150331.pdf>.
  31. Flores G. Validación de un método por Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para cuantificar Cefotaxima en orina humana. Puebla, México. 2014 [Internet]. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/5fe8c8c2-a1ee-4565-900b-be929427dfd9/content>
  32. Calpena AC, Escribano E, Fernández C. Validación de los métodos analíticos. *Farm Clin* 1991;7(9):749-58. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152002000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152002000100004)
  33. Fernández Serret Alfredo, Aguilera Cabrera Yeni, Morales Lacarrere Iván, Alonso Jiménez Esther. Validación de los métodos analíticos para la identificación y cuantificación del dextrometorfano jarabe. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2002 Abr [citado 2024 Mayo 05] ; 36( 1 ): 28-34. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152002000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152002000100004&lng=es).
  34. Quattrocchi Oscar A., S. A. De Andrizzi y R. F. Laba. 1992. Introducción a la HPLC Aplicación y Práctica. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/315771927\\_Introduccion\\_a\\_la\\_HPLC\\_Aplicacion\\_y\\_Practica/link/58e3abcfa6fdccbc32bbc229/download?\\_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19](https://www.researchgate.net/publication/315771927_Introduccion_a_la_HPLC_Aplicacion_y_Practica/link/58e3abcfa6fdccbc32bbc229/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19).
  35. Thevin Patrick, Curti Christophe, Alexandre Benech, Christophe Jean, Edouard Lamy, Caroline Castera Ducros, Nicolas Primas, Pierre Bertault-Peres, Patrice Vanelle, Eritromicina en dosis bajas en pediatría: formulación y estabilidad de cápsulas de gelatina dura de 20 mg, *PLOS ONE*, 10.1371/journal.pone.0282164, **18**, 2, (e0282164), (2023)
  36. Wajih Gul SS, Hamid F, Bhatti S. Efecto del PH ácido y el calor sobre la degradación del omeprazol y esomeprazol. *Pharma Innovat J* 2015; **4**: 19-21. Disponible en: [https://www.thepharmajournal.com/vol4Issue8/Issue\\_Oct\\_2015/4-8-12.1.pdf](https://www.thepharmajournal.com/vol4Issue8/Issue_Oct_2015/4-8-12.1.pdf)
  37. Mathew M, Das Gupta V, Baily R. Stability of omeprazole solutions at various pH

values as determined by high-performance liquid chromatography. *Drug Develop Ind Pharm.* 1995; 21:965-971. [[Google Scholar](#)]

38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2017. Ficha técnica omeprazol Sandoz [consultado el 12 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65517/FT\\_65517.html#5-propiedades-farmacologicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65517/FT_65517.html#5-propiedades-farmacologicas).

## VIII. ANEXOS.

### Anexo 1. Preparación de las fórmulas magistrales



**Figura 10.** Preparación de omeprazol de 20mg/mL suspensión oral y acondicionamiento, en el HNERM de Lima – Perú, 2022.

**Anexo 2.** Acondicionamiento para el Transporte de omeprazol suspensión oral



Caja de Tecnopor



Termohigrómetro

**Figura 11.** Caja acondicionada para el transporte de muestras y equipo de control

**Anexo 3. Estabilidad Física:**

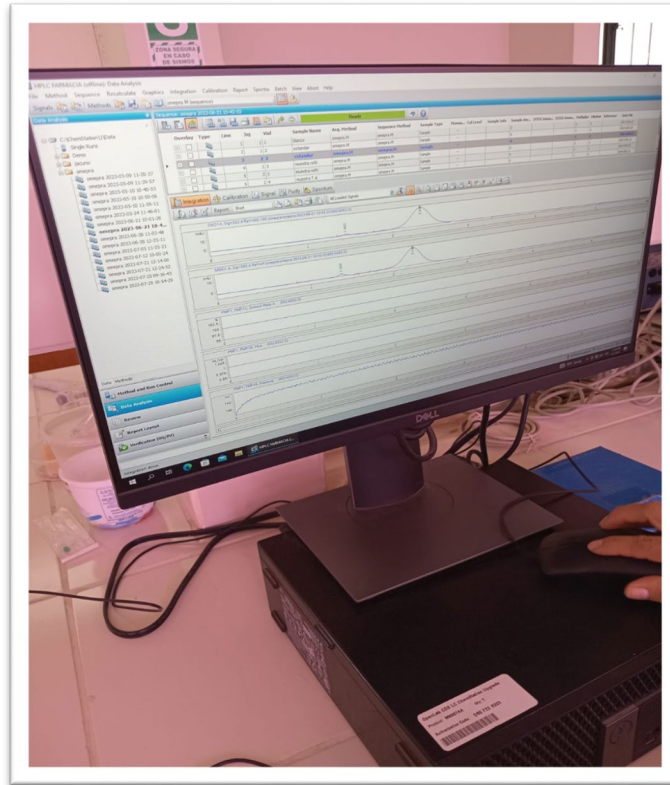


**Figura 12.** Análisis organoléptico



**Figura 13.** Determinación del pH del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad física

#### Anexo 4. Estabilidad Química



**Figura 14.** Lectura de las áreas, para determinar las concentraciones del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad química.

**Anexo 5. Estabilidad microbiológica**



**Figura 15.** Pesado de agares.



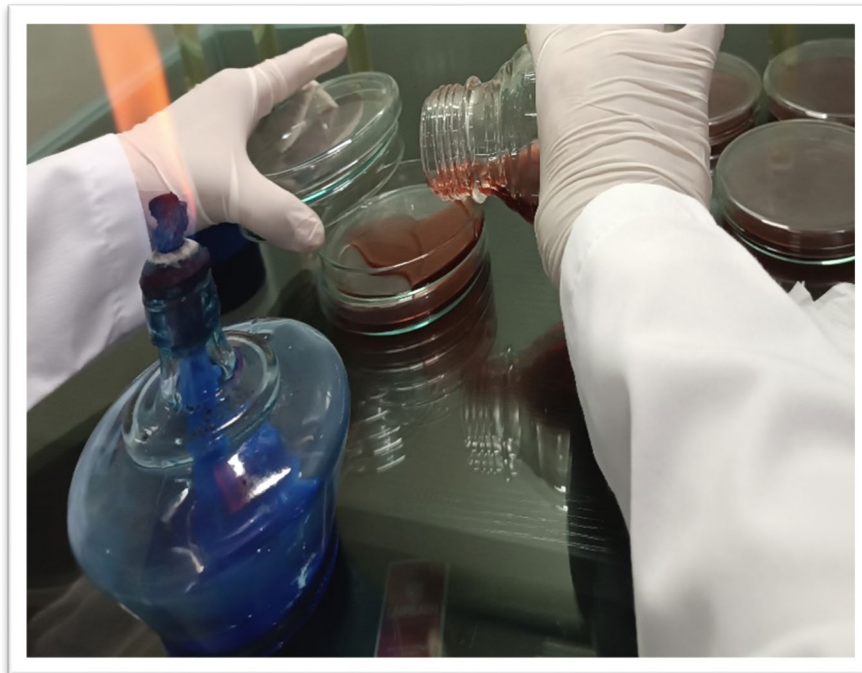
**Figura 16.** Preparación de los medios de cultivo



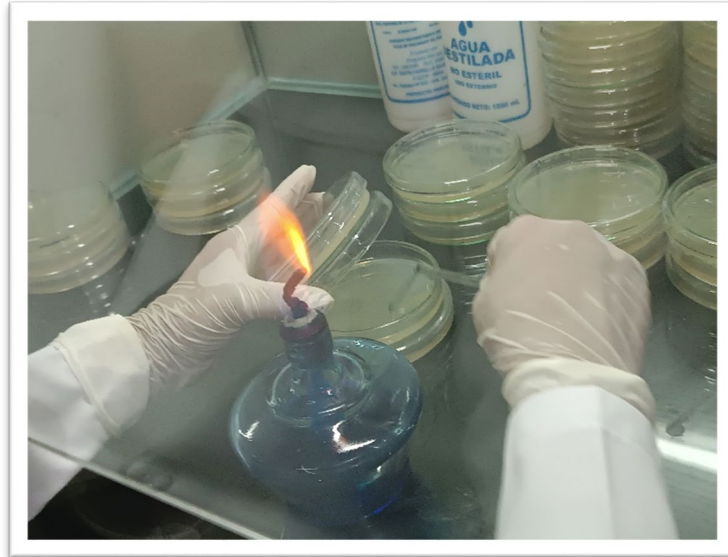
**Figura 17.** Homogenización de medios.



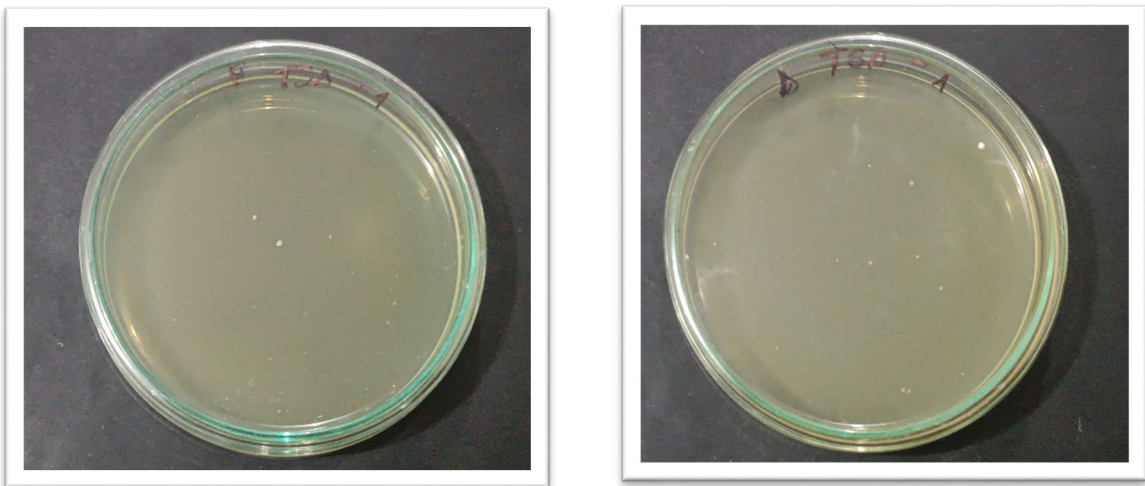
**Figura 18.** Medios de cultivo en Autoclave



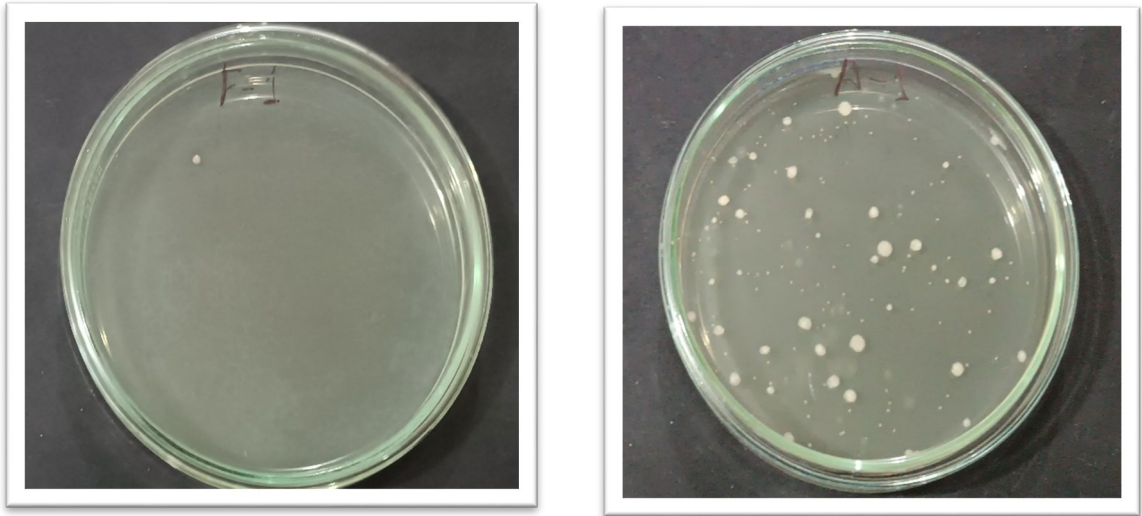
**Figura 19.** Preparación de las placas con agar, para el análisis de la estabilidad microbológica.



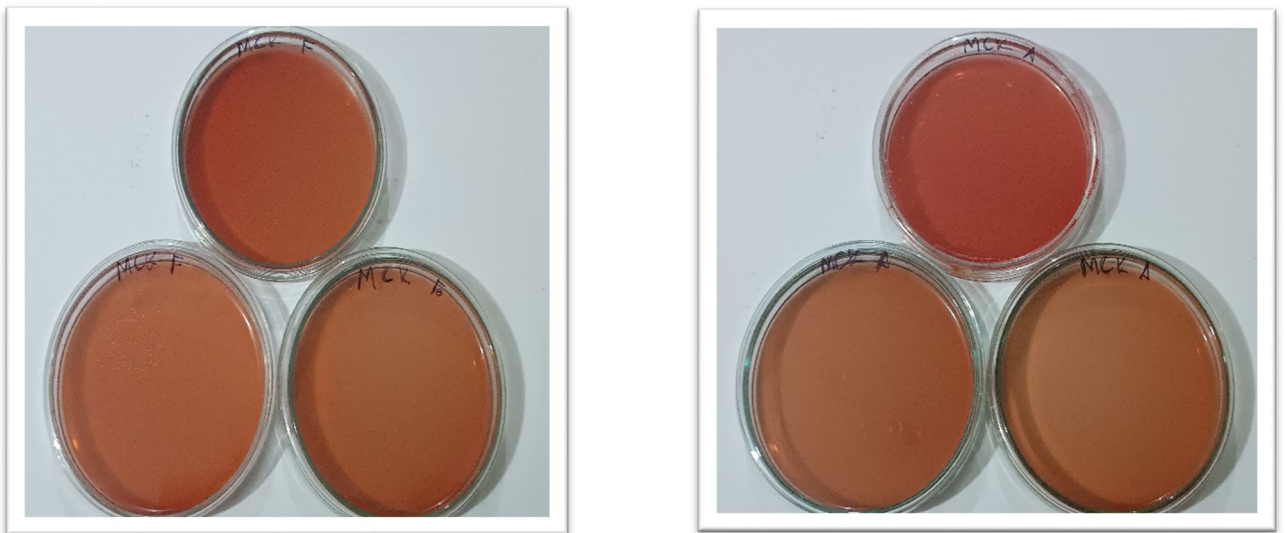
**Figura 20.** Siembra en superficie



**Figura 21.** Recuento total de microorganismos aerobios



**Figura 22.** Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras.

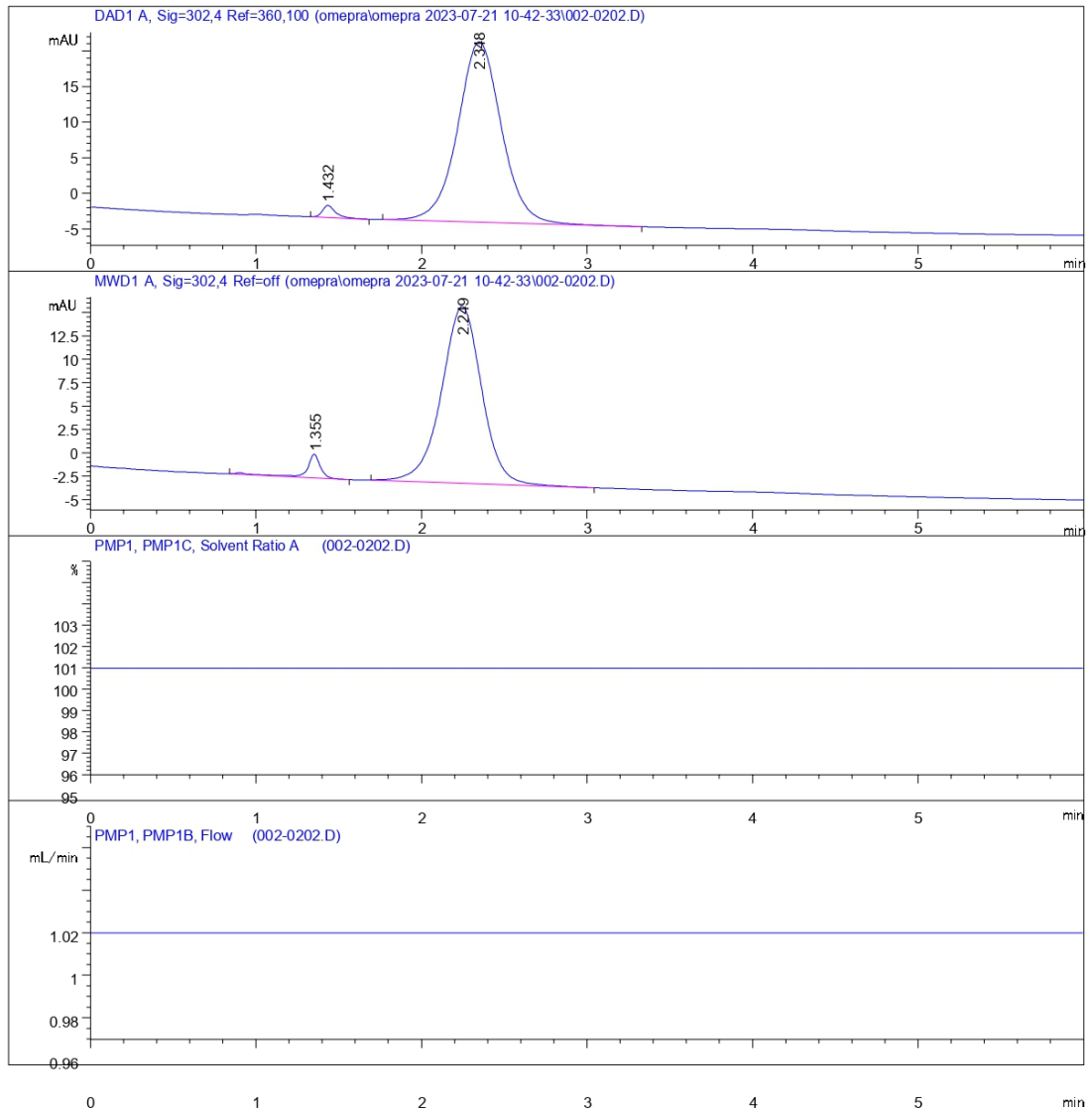


**Figura 23.** Ausencia de *Escherichia coli*.

## Anexo 6. Ejemplos de algunos cromatogramas

Data File C:\ChemStation\1\Data\omepra\omepra 2023-07-21 10-42-33\002-0202.D  
Sample Name: estandar

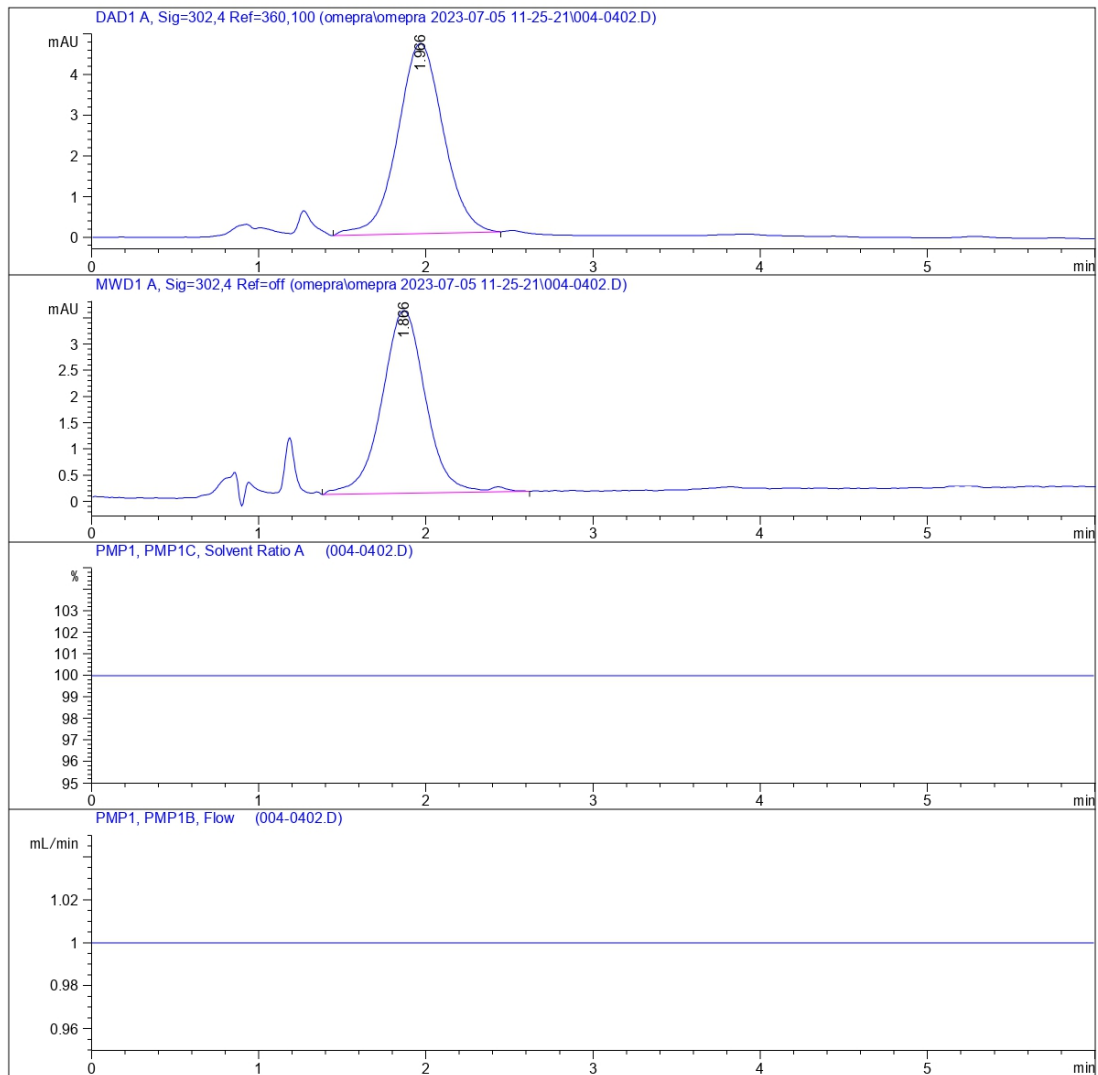
```
=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Sample Operator : SYSTEM
Acq. Instrument : HPLC FARMACIA              Location  :    2
Injection Date  : 7/21/2023 10:57:43 AM      Inj       :    2
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Method          : C:\ChemStation\1\Data\omepra\omepra 2023-07-21 10-42-33\omepra.M (Sequence
Method)
Last changed   : 7/21/2023 10:34:23 AM by SYSTEM
Method Info    : metodo para omeprazol
```



**Figura 24.** Cromatograma de estándar de omeprazol.

Data File C:\ChemStation\1\Data\omepra\omepra 2023-07-05 11-25-21\004-0402.D  
Sample Name: ambiente

```
=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    7
Sample Operator : SYSTEM
Acq. Instrument : HPLC FARMACIA              Location  :    4
Injection Date  : 7/5/2023 12:08:44 PM      Inj       :    2
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Method          : C:\ChemStation\1\Data\omepra\omepra 2023-07-05 11-25-21\omepra.M (Sequence
                  Method)
Last changed    : 7/5/2023 11:25:18 AM by SYSTEM
Method Info     : metodo para omeprazol
```



**Figura 25.** Cromatograma de omeprazol suspensión a temperatura ambiente.





Universidad Nacional "SAN LUIS GONZAGA"  
Facultad de Farmacia y Bioquímica  
Comisión de Grados Académicos y Títulos Profesionales



FORMATO N°06

**CARTA DE CONFORMIDAD DEL ASESOR DE TESIS**

Ica, 11 de junio de 2024.

Señor(a)

**FELIPE ARTEMIO SURCO LAOS**

Decano (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica  
Universidad Nacional "San Luis Gonzaga"

Presente.

De mi consideración:

Previo cordial saludo, por intermedio de la presente hago de su conocimiento que, en mi condición de ASESOR(A) de la TESIS titulada "ESTABILIDAD DE LA FÓRMULA MAGISTRAL DE OMEPRAZOL 2MG/ML SUSPENSIÓN ORAL PREPARADA EN EL SERVICIO DE FARMACOTECNIA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. Lima-2022" presentada por el/la asesorado (a) PILAR ELIZABETH RAMIREZ HUALLCCA para optar el Título Profesional de QUÍMICO FARMACÉUTICO, ésta se encuentra en condiciones aptas para su presentación y sustentación de acuerdo al reglamento vigente, por lo que doy mi **CONFORMIDAD**. Así mismo asumo mi responsabilidad de asesor, indicando que he tenido cuidado de preservar los estándares de calidad correspondientes, de prevenir el plagio y proteger los derechos de autor, de acuerdo al D. L. N. ° 822- Ley sobre el Derecho de Autor. Asimismo, declaro tener conocimiento de los efectos legales y administrativos que se deriven del incumplimiento o falsedad de la presente declaración, previsto en el artículo 411 del Código Penal y del artículo 32.3 de la Ley 27444, Ley de procedimiento Administrativo General.

Lo que informo a Usted para la continuación de los trámites correspondientes.

Ica, 11 de junio del 2024

María D. Rocío Bendezú Acevedo  
Asesora

Nombres y Apellidos: María Dolores Rocío Bendezú Acevedo  
Correo Institucional: rocio.bendezu@unica.edu.pe  
Celular:981527599

**FORMATO N°06**

**CARTA DE CONFORMIDAD DEL ASESOR DE TESIS**

Señor(a)

**FELIPE ARTEMIO SURCO LAOS**

Decano (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica

Universidad Nacional “San Luis Gonzaga”

Presente.

De mi consideración:

Previo cordial saludo, por intermedio de la presente hago de su conocimiento que, en mi condición de **ASESORA (COLABORADORA)** de la **TESIS** titulada **“ESTABILIDAD DE LA FÓRMULA MAGISTRAL DE OMEPRAZOL 2MG/ML SUSPENSIÓN ORAL PREPARADA EN EL SERVICIO DE FARMACOTECNIA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. Lima-2022”** presentada por el/la asesorado (a) **PILAR ELIZABETH RAMIREZ HUALLCCA** para optar el Título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**, ésta se encuentra en condiciones aptas para su presentación y sustentación de acuerdo al reglamento vigente, por lo que doy mi **CONFORMIDAD**. Así mismo asumo mi responsabilidad de asesor, indicando que he tenido cuidado de preservar los estándares de calidad correspondientes, de prevenir el plagio y proteger los derechos de autor, de acuerdo al D. L. N. ° 822- Ley sobre el Derecho de Autor. Asimismo, declaro tener conocimiento de los efectos legales y administrativos que se deriven del incumplimiento o falsedad de la presente declaración, previsto en el artículo 411 del Código Penal y del artículo 32.3 de la Ley 27444, Ley de procedimiento Administrativo General.

Lo que informo a Usted para la continuación de los trámites correspondientes.

Lima, 27 de mayo del 2024



Dra. (h.c) María Celinda Ocaña Pacheco  
Asesora

Nombres y Apellidos: María Celinda Ocaña Pacheco

Correo Institucional: [soportenutricionalespecial@gmail.com](mailto:soportenutricionalespecial@gmail.com)

Celular:999634461